

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **017435**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.12.28

(21) Номер заявки
200700340

(22) Дата подачи заявки
2005.08.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(54) МУЛЬТИЧАСТИЦЫ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МУЛЬТИЧАСТИЦ И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **0419296.9**

(32) **2004.08.31**

(33) **GB**

(43) **2007.08.31**

(86) **PCT/GB2005/050140**

(87) **WO 2006/024881 2006.03.09**

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

(72) Изобретатель:
**Хейз Джеффри Джерард, Мартинелли
Винченцо, Мохаммад Хассан, Тамбер
Харджит, Вэлден Малькольм,
Уайтлок Стив (GB)**

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

(56) RU-C2-2230556
RU-C2-2179453
RU-C2-2197228
WO-A-03013433
WO-A-0158447
WO-A-9614058

(57) Изобретение относится к мультичастицам, обладающим свойствами контролировать высвобождение, по существу, свободным от смазывающего вещества. Мультичастицы с контролируемым высвобождением, полученные экструзией расплава, содержат (a) фармацевтически активное вещество, (b) водонерастворимый сополимер метакрилата аммония, (c) модификатор водопроницаемости и (d) пластифицирующий эксципиент, обладающий смазывающими свойствами, где указанные мультичастицы, по существу, свободны от доминирующих или недоминирующих смазывающих веществ, выбранных из стеариновой кислоты, глицерилбегената, стеарата магния, стеарата кальция, талька или двуокиси кремния, где количество пластифицирующего эксципиента составляет от 10 до 20% от общей массы ингредиентов (a)-(d). Экструзия смеси, содержащей фармацевтически активное вещество, с использованием пластифицирующего эксципиента в количестве, достаточном для действия в качестве пластификатора, а также действия в качестве смазывающего вещества, позволяет избежать необходимости отдельного включения смазывающего эксципиента.

017435
B1

017435
B1

Изобретение относится к способу получения экструдированных фармацевтических продуктов, главным образом, мультичастиц и, в частности, к экструдированным продуктам, главным образом, мультичастицам, которые обеспечивают контролируемое высвобождение фармацевтически активных ингредиентов.

Предпосылки создания изобретения

Считается, что процесс экструзии для получения фармацевтических препаратов с контролируемым высвобождением имеет такие преимущества, как уменьшение количества стадий процесса, необходимых для производства препаратов, а также дает возможность осуществлять производство непрерывно или полунепрерывно. Такая экструзия размягченной смеси, содержащей активное вещество, обычно называется экструзией расплава. Сущностью технологии экструзии расплава является применение термопластических материалов, которые действуют как связующие для включенных лекарственных средств в растворе или в дисперсной форме в пределах матрицы. Термопластические полимеры с низкими температурами стеклования (T_g) являются предпочтительными для обработки методом экструзии расплава. Более низкие температуры обработки являются предпочтительными в отношении стабильности чувствительных к нагреванию лекарственных средств и других необходимых эксципиентов. Температуры стеклования полимеров можно снижать для облегчения обработки при более низких температурах путем необязательного добавления пластификаторов.

Подбирая подходящие полимеры и добавки, технологию экструзии расплава можно использовать как для повышения растворимости и в последующем увеличения биодоступности лекарственных средств, плохо растворимых в воде, так и для задержки высвобождения лекарственных средств, умеренно и хорошо растворимых в воде, для (получения) продуктов с контролируемым высвобождением.

Мультичастицы стабильных размеров с модифицированными свойствами высвобождения лекарственного средства легко могут быть получены с помощью такой технологии экструзии расплава.

Для примера в WO 9614058 описан способ получения фармацевтического экструдата замедленного высвобождения, подходящего для перорального приема. Этот способ включает в себя смешивание терапевтически активного вещества вместе с (1) веществом, выбранным из группы, состоящей из алкилцеллюлоз, полимеров и сополимеров акриловой и метакриловой кислоты, шеллака, зеина, гидрогенизированного касторового масла, гидрогенизированного растительного масла и их смесей, и (2) плавким носителем, выбранным из группы, состоящей из природных или синтетических восков, жирных кислот, жирных спиртов и их смесей; указанное вещество-замедлитель имеет температуру плавления 30-200°C и включено в количестве, достаточном для последующего медленного высвобождения терапевтически активного вещества;

нагревание указанной смеси до температуры, достаточной для размягчения смеси в достаточной мере для осуществления ее экструзии;

экструзию указанной нагретой смеси в виде нити с диаметром 0,1-3 мм; охлаждение указанной нити и разделение указанной нити с получением несферических мультичастиц указанного экструдата длиной 0,1-5 мм; и

разделение указанных несферических мультичастиц на единичные дозы, содержащие эффективное количество указанного терапевтически активного вещества в течение периода времени примерно от 8 примерно до 24 ч.

В расчетных примерах, использованных для описания этого способа, стеариновую кислоту используют в качестве смазывающего вещества в экструзионном составе. Например, в примерах с 1 по 6 этот состав содержит 20 мас.% стеариновой кислоты, вещество с контролируемым высвобождением, представляющее собой в отдельности этилцеллюлозу и Эудрагит RS PO. Температура экструзии находится в интервале от 85 до 105°C.

Недостатком термопластического материала, однако, является то, что T_g может быть слишком высокой для проведения обработки при температурах, достаточно низких, чтобы избежать разрушения активного ингредиента и/или эксципиентов.

Одним решением, используемым для снятия этой проблемы, было добавление вспомогательного вещества, обладающего пластифицирующим эффектом и, таким образом, снижающего T_g термопластического полимера. Это служит для снижения когезии за счет обеспечения внутренней смазки полимера.

В параллельно рассматриваемой патентной заявке PCT WO 2005/000310 от 27 июня 2004, озаглавленной "Мультичастицы", авторы изобретения описывают примеры составов, в которых относительно высокие уровни пластификатора, главным образом стеарилового спирта, и смазывающего вещества, а именно стеариновой кислоты, используют вместе с акриловыми сополимерами и гидрохлоридом оксикодона в качестве активного ингредиента. Температуры, необходимые для экструзии этих составов, обычно находятся в интервале от 75 до 95°C. Было обнаружено, что при таких температурах экструдат обладал хорошей химической стабильностью после хранения в условиях ускоренного хранения (40°C/75% относительной влажности), но в испытаниях *in vitro* было обнаружено, что скорость высвобождения активного агента из этого состава со временем изменяется. Сначала было обнаружено, что стеариновая кислота оказывает влияние на скорости высвобождения в буферах с различными pH, и, в связи с этим, исследо-

вания были проведены в отношении альтернативных смазывающих веществ. Было обнаружено, что эффективным является глицерил бегенат.

Остается необходимость в доступности новых способов и составов, которые позволят осуществить экструзию составов с контролируемым высвобождением при сравнительно низких и умеренных температурах, при которых не возникнет риск разрушения чувствительных к нагреванию или термолабильных активных ингредиентов, или других компонентов состава, например, в интервале от 75 до 95°C, а также позволяющих осуществлять экструзию составов, из которых могут быть исключены обычные компоненты, которые в результате могут приводить к нестабильной скорости высвобождения.

Сущность изобретения

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что вспомогательные вещества, проявляющие пластифицирующий эффект, также могут обладать полезными смазывающими свойствами. Смазывание снижает прилипание вещества матрицы в экструдере к стенкам экструзионной камеры, стенкам отверстий и поверхностям шнеков и других элементов в экструдере. В результате этого снижения [прилипания] корректируется необходимый для экструзии вращающий момент и уменьшается мощность, которая должна быть подведена к мотору.

Более конкретно, в связи с исследованиями, результатом которых является международная публикация WO 2005/000310, авторы изобретения неожиданно обнаружили, что путем полного удаления смазывающего компонента и повышения концентрации пластификатора были получены экструдированные составы, имеющие повышенную стабильность pH раствора. Однако была найдена некоторая нестабильность при термическом растворении. Снижение концентрации пластификатора уменьшало нестабильность при термическом растворении, но вызывало необходимость в более высоких температурах обработки и увеличенном вращающем моменте. Неожиданно авторы изобретения обнаружили, что путем соответствующего установления концентрации пластификатора обработку можно было бы проводить при низких и умеренных температурах с получением экструдированных продуктов, обладающих хорошей стабильностью при термическом растворении и хорошей стабильностью pH раствора.

В соответствии с настоящим изобретением предлагается множество частиц, называемых мультичастицами, содержащих фармацевтически активное вещество. Фармацевтически активный агент обычно находится в виде фармацевтически приемлемой соли. Эти мультичастицы могут быть получены путем экструзии без необходимости включения смазывающего вещества в дополнение к пластификатору.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу получения экструдированной фармацевтической композиции, который включает в себя выбор пластифицирующего эксципиента, обеспечивающего пластифицирующие и смазывающие свойства, и экструзию смеси, содержащей фармацевтически активное вещество и пластифицирующий эксципиент; указанный пластифицирующий эксципиент используют в количестве, эффективном для действия в качестве пластификатора смеси и действия в качестве смазывающего вещества для этой смеси. Предпочтительно смесь является, по существу, свободной от дополнительных вспомогательных веществ, служащих для смазывания этой смеси.

Таким образом, используя данное изобретение, можно получить мультичастицы, содержащие фармацевтически активное вещество и пластифицирующий эксципиент, обладающий смазывающими свойствами, по существу свободными от дополнительного смазывающего вещества.

В мультичастицах этого изобретения используется пластификатор, во вторую очередь действующий в качестве смазывающего вещества. Таким образом, например, мультичастицы содержат фармацевтически активный агент, сополимер метакрилата аммония, пластификатор, который не является доминирующим пластификатором, и вещество, изменяющее водопроницаемость. Под недоминирующим пластификатором авторы изобретения подразумевают пластификатор, который при добавлении в таком количестве, чтобы главным образом воздействовать на температуру стеклования (Tg) и вязкость расплава термопластичного материала для облегчения экструзии при температурах от низких до умеренных через отверстие экструзионной головки, также имеет достаточные смазывающие свойства, чтобы избежать создания излишнего напряжения на экструдере, которое может быть вызвано увеличенным вращающим моментом и энергообеспечением мотора.

В отдельном аспекте мультичастицы по изобретению содержат или, по существу, состоят из фармацевтически активного вещества, которое предпочтительно представляет собой оксикодон и которое обычно находится в виде фармацевтически приемлемой соли, сополимера метакрилата аммония, модификатора водопроницаемости и недоминирующего пластификатора.

Модификатор водопроницаемости предпочтительно представляет собой модификатор водопроницаемости, независимый от pH. Более конкретно, предпочтительно, чтобы растворимость модификатора водопроницаемости была по существу одинаковой в среде желудка и кишечника.

Мультичастицы по изобретению не содержат доминирующего или недоминирующего смазывающего вещества в количестве, которое по меньшей мере обеспечивает значительное количество смазки в процессе обработки. Под доминирующим смазывающим веществом подразумевается вещество, которое существенно снижает прилипание термопластического полимера к поверхностям экструдера без значительного снижения Tg термопластического полимера. Недоминирующее смазывающее вещество будет главным образом уменьшать прилипание, но также будет до некоторой степени снижать Tg.

Мультичастицы по данному изобретению могут быть использованы в качестве материала для заполнения капсул. Таким образом, настоящее изобретение относится к капсулам, подходящим для однократной или двукратной суточной дозы. Также могут быть представлены другие дозированные формы составов с контролируемым высвобождением.

Еще в одном аспекте изобретение относится к способу лечения пациента с использованием состава с контролируемым высвобождением в соответствии с этим изобретением. Способ включает введение дозированной формы по изобретению, предпочтительно содержащей оксикодон или его соль, пациенту, нуждающемуся в соответствующем лечении, особенно в оксикодон-анальгезирующей терапии. В смежном аспекте изобретение относится к способу обеспечения анальгезии пациенту, включающему введение эффективного количества композиции с контролируемым высвобождением, содержащей мультичастицы по изобретению, где фармацевтически активный агент является анальгетиком. Это изобретение дополнительно распространяется на применение фармацевтически активного вещества с анальгезирующими свойствами в получении единичной дозы для способа обеспечения анальгезии пациенту, способа, который включает введение эффективного количества композиции с контролируемым высвобождением, содержащей мультичастицы по изобретению, где фармацевтически активным веществом является анальгетик.

Мультичастицы предпочтительно получают экструзией экструдруемой смеси. Такая экструзия может быть типа описанной в WO 9614058 и называется экструзией расплава. На практике полимер размягчается, но практически не плавится.

В смежном аспекте предлагается способ получения мультичастиц, содержащих активный агент, предпочтительно оксикодон или его соль, который включает экструзию экструдруемой смеси активного вещества, обычно в виде фармацевтически приемлемой соли, сополимера метакрилата аммония, недоминирующего пластификатора и модификатора водонепроницаемости.

Предпочтительный способ по данному изобретению включает экструзию экструдруемой смеси в форму мультичастиц, с использованием одного или нескольких пластификаторов, которые также служат в качестве смазывающих веществ.

Изобретение дополнительно относится к способу предотвращения теплового разрушения при экструзии экструзионной смеси, содержащей чувствительное к нагреванию фармацевтически активное вещество, сополимер метакрилата аммония, пластификатор, смазывающее вещество и модификатор водонепроницаемости, указанный способ включает выбор достаточного количества пластификатора, который также служит в качестве смазывающего вещества. В смежном аспекте настоящее изобретение также относится к способу экструзии экструзионной смеси, содержащей чувствительный к нагреванию фармацевтически активный агент, который включает применение достаточного количества пластификатора, который действует также в качестве смазывающего вещества и устраняет необходимость экструзии при высоких температурах, в достаточной мере снижая силы когезии и адгезии.

Подробное описание изобретения

Предпочтительные мультичастицы по изобретению содержат (a) активное вещество, (b) не растворимый в воде сополимер метакрилата аммония, (c) недоминирующий пластификатор и (d) модификатор водонепроницаемости.

Активными веществами, которые можно использовать в составах и способах по данному изобретению, предпочтительно являются те, которые чувствительны к нагреванию при температурах выше приблизительно 95-100°C. Такие активные вещества включают, например, опиоиды, ингибиторы HMGCoA редуктазы (статины) и антибиотики.

Возможные опиоиды или опиаты включают в себя алфентанил, аллилпродин, альфапродин, аниле-ридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, циклазацин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диацетилморфин, диампромид, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, гидрокодон, гидроморфин, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазицин, метадон, метопон, морфин, морфин-6-β-глюкуронид, мирорфин, нальбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, норморфин, норпибанон, нороксиморфон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, тилидин, трамадол и фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными опиоидами/опиатами являются бупренорфин, кодеин, дигидрокодеин, дигидроморфин, фентанил, гидрокодон гидроморфон, морфин, оксикодон, оксиморфон и трамадол, и фармацевтически приемлемые соли.

Возможные ингибиторы гидроксиметилглутарилкоэнзим А редуктазы включают в себя аторвастатин, 6-[4,4-бис(фторфенил)-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-бутадиенил]-3,4,5,6-тетрагидро-4-гидрокси-2H-пиран-2-он, 3-(12-карбокси-12-метилтридецил)-3-гидроксиглутаровую кислоту, церивастатин, дальвастатин, сложный метиловый эфир 3,5-дигидрокси-9,9-дифенил-6,8-нонадиеновой кислоты, флуиндостатин, флувастатин, 6-[2-(4'-фтор-3,3',5'-триметил-2-бифенилил)винил]-4-гидрокси-2-оксотетрагид-

ропиран, 6-[2-[4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6-фенил-3-пиридил]винил]-3,4,5,6-тетрагидро-4-гидрокси-2Н-пиран-2-он, ловастатин, мевастатин, мевинолиновую кислоту, монаколин J, монаколин L, питавастатин лривастатин, розувастатин, симвастатин и фармацевтически приемлемые соли.

Возможные антибиотики включают в себя аминогликозиды, например амикацин, гентамицин, неомидин, нетилмидин, тобрамицин; карбапенемы, например имипенем, меропенем; цефалоспорины, например цефаклор, цефадроксил, цефамандол, цефиксим, цефотаксим, цефпиром, цефподоксим, цефпрозил, цефтазидим, цефтриаксон, цефуроксим, цефалексин, цефазолин, цефрадин; цефамицины, например цефокситин; ингибиторы фолиевой кислоты, например триметоприм; линкозамиды, например клиндамицин; макролиды, например азитромицин, кларитромицин, эритромицин, телитромицин; монобактамы, например азтреонам; нитроимидазолы, например метронидазол, тинидазол; пенициллины, например амоксициллин, ампициллин, пиперациллин, пенициллин G, флуклоксациллин, тикарциллин; хинолоны, например ципрофлоксацин, левофлоксацин, налидиксиновую кислоту, офлоксацин; стрептограмин, например хинупристин/дальфопристин; сульфонамиды, например сульфаметопиразин; и тетрациклины, например демеклоциклин, доксициклин, лимециклин, миноциклин, окситетрациклин, тетрациклин, хлортетрациклин и фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительным активным веществом является оксикодон, либо свободное основание, либо его фармацевтически приемлемые соли, главным образом гидрохлорид. Для дополнительной информации по оксикодону авторы изобретения ссылаются на параллельно рассматриваемую международную патентную заявку РСТ WO 2005/000310, озаглавленную "Мультичастицы", которая включена здесь в качестве ссылки. Другим предпочтительным активным агентом является оксиморфон, либо свободное основание, либо его фармацевтически приемлемая соль, в основном гидрохлорид.

Подходящим не растворимым в воде сополимером метакрилата аммония, также называемым водонерастворимым сополимером аммонийметакрилата, является Эудрагит RS PO или Эудрагит RS 100, измельченный в мелкий порошок. Он характеризуется следующими свойствами:

- нерастворимостью - плохой растворимостью в воде,
- низкой водопроницаемостью,
- продемонстрировал совместимость с целым рядом лекарственных средств и добавок,
- экструдированностью при умеренных температурах без разрушения или при более низких температурах в присутствии подходящего пластификатора,
- стабильностью в течение заданного времени и условий хранения, термической стабильностью.

В частности Эудрагит RS PO представляет собой термопластический сополимер с низкой водопроницаемостью, который может значительно задерживать высвобождение заключенного в его матрицу оксикодона. Его описывают как pH-независимый полимерный порошок с низкой проницаемостью для составов матрицы. Он представляет собой сополимер сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, с низким содержанием групп четвертичного аммония для контроля проницаемости и средней молекулярной массой около 150000.

Недоминирующий пластификатор служит для размягчения нерастворимого сополимера метакрилата аммония, для облегчения экструзии сополимера. С этой целью типичный пластификатор смешивается с нерастворимым сополимером метакрилата аммония для получения пониженной прочности, более низкой температуры размягчения и снижения температуры стеклования Tg полимера. Он служит для снижения когезии за счет обеспечения внутренней смазки полимера. Пластификатор обычно выбирают из не растворимых в воде твердых веществ, таких как цетиловый спирт, стеариловый спирт и цетостеариловый спирт; водорастворимых твердых веществ, таких как сорбит и сахароза и полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой; не растворимых в воде жидкостей, таких как дибутилсебагинат и трибутилцитрат и водорастворимых жидкостей, таких как триэтилцитрат, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль с низкой молекулярной массой. Предпочтительными являются пластификаторы, являющиеся твердыми при комнатной температуре. Предпочтительным пластификатором является стеариловый спирт. Другим предпочтительным пластификатором является полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой, предпочтительно с молекулярной массой в интервале от 4000 до 10000, такой как PEG 6000.

В более общем смысле другие пластификаторы, которые могут быть использованы в соответствии с изобретением, включают пластификаторы, которые могут имитировать один из указанных типичных пластификаторов. Другие такие пластификаторы, следовательно, обладают пластифицирующими и смазывающими свойствами, близкими к свойствам веществ, выбранных из цетилового спирта, стеарилового спирта, цетостеарилового спирта, сорбита, сахарозы, полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой, предпочтительно с молекулярной массой в интервале от 4000 до 10000, например PEG 6000, дибутилсебагината, трибутилцитрата, триэтилцитрата, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля с низкой молекулярной массой. Например, другие подходящие пластификаторы обладают пластифицирующими и смазывающими свойствами, близкими к свойствам цетилового спирта или стеарилового спирта, или цетостеарилового спирта, или сорбита, или сахарозы, или полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой, предпочтительно с молекулярной массой в интервале от 4000 до 10000, например PEG 6000, или дибутилсебагината, или трибутилцитрата, или триэтилцитрата, или пропиленгликоля, или полиэтиленгликоля с низкой молекулярной массой.

Предпочтительным является приближение к стеариловому спирту или PEG 6000.

Пластификаторы с пластифицирующими и смазывающими свойствами, близкими к свойствам типичного пластификатора, могут быть идентифицированы по следующим критериям:

(а) при проверке пластифицирующего эффекта методом дифференциальной сканирующей калориметрии при заданной концентрации в Эудрагите RS PO, будет снижать Tg (измеренную в °C) полимера Эудрагита в пределах $\pm 50\%$ от снижения, обеспечиваемого той же концентрацией типичного пластификатора;

(b) при проверке смазывающего эффекта в ИКА® MKD 0,6 - Н 60 дозирующем пластикаторе с высокой производительностью при заданной концентрации в Эудрагите RS PO, будет снижать вращающий момент (измеренный как Nm) в пределах $\pm 50\%$ от снижения, обеспечиваемого той же концентрацией типичного пластификатора;

где значения Tg и вращающего момента представляют собой средние значения результатов трех испытаний.

Предпочтительно снижение (а) находится в пределах $\pm 25\%$ от снижения, обеспечиваемого типичным пластификатором.

Предпочтительно снижение (b) находится в пределах $\pm 25\%$ от снижения, обеспечиваемого типичным пластификатором.

Следовательно, могут быть использованы другие подходящие пластификаторы, которые дают пластифицирующий эффект при проверке (а) и смазывающий эффект при проверке (b).

Модификатор проницаемости воды изменяет выделение лекарственного средства из дозированной формы. Обычно модификатор проницаемости воды способствует высвобождению лекарственного средства, особенно на поздних стадиях растворения, хотя авторы изобретения предусматривают, что модификатор проницаемости воды может в некоторых отдельных случаях играть роль в замедлении высвобождения. Примеры веществ, используемых для изменения проницаемости экструдированных мультитаблет для воды, включают нерастворимое гидрофильное капиллярное вещество, гелеобразующее вещество, которое поглощает воду с образованием геля для контроля перемещения воды, полиэтиленгликоль с высокой молекулярной массой, такой как PEG 6000, или водонепроницаемый сополимер метакрилата аммония, также называемый сополимером аммонийметакрилата, такой как Эудрагит RL PO или Эудрагит RL 100, измельченный в мелкий порошок. Эудрагит RL PO описывается как высокопроницаемый pH-независимый полимерный порошок для матричных составов. Он представляет собой сополимер сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, с содержанием групп четвертичного аммония для обеспечения проницаемости, и средней молекулярной массой около 150000.

Например, микрокристаллическая целлюлоза, гидрогели с высокой молекулярной массой, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза с высокой вязкостью и поли(этиленоксид) с высокой вязкостью, и водонепроницаемые сополимеры метакрилата аммония могут быть использованы для усиления общего высвобождения активного вещества. В этом последнем отношении сополимер метакрилата аммония, используемый в качестве агента (d) для изменения проницаемости воды, не является тем же сополимером, что и не растворимый в воде сополимер метакрилата аммония, используемый в качестве ингредиента (b), являясь более водонепроницаемым вследствие иных степеней замещения группами четвертичного аммония.

Микрокристаллическая целлюлоза улучшает диффузию воды и обмен и, следовательно, усиливает высвобождение лекарственного средства. Микрокристаллическая целлюлоза действует как нерастворимый, но гидрофильный капиллярный агент. Альтернативой микрокристаллической целлюлозе являются кроскармеллоза натрия, кросповидон или крахмал натрия гликолят.

Гидроксипропилметилцеллюлоза высокой молекулярной массы (высоковязкая) (HPMC) сначала поглощает воду с образованием густого геля для регуляции перемещения воды. Гидратированный гель затем постепенно диссоциирует и/или разрушается с течением времени, оставляя пористую и высокопроницаемую структуру. В соответствии с этой гипотезой считается, что HPMC с высокой вязкостью существенно не усиливает высвобождение лекарственного средства в ранние часы, но усиливает высвобождение в более поздние моменты времени. Возможны другие гелеобразующие вещества, в том числе полиэтиленоксид, пектин, смола рожкового дерева или ксантановая камедь.

Эудрагит RL PO является аналогом с высокой водной проницаемостью и может существенно увеличивать скорость высвобождения и суммарное высвобождение лекарственного средства.

Подходящие количества ингредиентов от (а) до (d) в процентах приведены в следующей таблице, исходя из общей массы четырех ингредиентов:

	Стандартный интервал	Предпочтительный интервал	Наиболее предпочтительный интервал
Активное вещество	3-50	5-40	8-30
Нерастворимый сополимер метакрилата аммония	25-85	35-75	55-70
Недоминирующий пластификатор	1-30	3-25	10-20
Модификатор проницаемости воды	1-30	3-25	10-20

Другие добавки также могут быть использованы для получения мультчастиц в пределах совокупности заранее определенных характеристик. Наполнители, например, лактоза и фосфат кальция, являются широко используемыми фармацевтическими эксципиентами и могут быть использованы в настоящем изобретении для изменения скоростей высвобождения и/или суммарного высвобождения. Другие агенты, изменяющие высвобождение, также можно рассматривать для изменения скорости высвобождения и/или увеличения суммарного высвобождения. Антиоксиданты, такие как бутилированный гидрокситолуол, также могут быть использованы для стабилизации составов настоящего изобретения путем предупреждения или снижения химического разрушения чувствительных к нагреванию или термолабильных активных ингредиентов или эксципиентов при повышенных температурах производства.

Мультчастицы по настоящему изобретению не содержат доминирующего или недоминирующего смазывающего вещества в количестве, достаточном для обеспечения существенного или эффективного количества смазки в процессе обработки. Характерными доминирующими и недоминирующими смазывающими веществами являются твердые вещества, такие как стеариновая кислота, глицерил бегенат, стеарат магния, стеарат кальция, тальк или двуокись кремния (аморфный кварц).

Особенно предпочтительный состав содержит от 7,5 до 9% мас./мас., предпочтительно около 8,3% мас./мас. оксикодона гидрохлорида; от 55 до 70% мас./мас., предпочтительно около 61,7% мас./мас., Эудрагита RS PO; от 10 до 20% мас./мас., предпочтительно около 15% мас./мас., Эудрагита RL PO; и от 10 до 20% мас./мас., предпочтительно около 15% мас./мас. стеарилового спирта.

Кроме того, требования в отношении получения капсул для применения два раза в сутки с концентрациями 40 мг и 80 мг, с использованием капсул размера 1, ведут к дальнейшей переоценке лекарственной загрузки, и в этой связи авторами изобретения были установлены следующие подходящие процентные количества для ингредиентов с (a) по (d), приведенные в следующей таблице, исходя из общей массы четырех ингредиентов:

	Стандартный интервал	Предпочтительный интервал	Наиболее предпочтительный интервал
Активное вещество, предпочтительно оксикодон гидрохлорид	25-32	29-31	около 30, например 30,3
Нерастворимый сополимер метакрилата аммония	25-85	35-75	50-60
Недоминирующий пластификатор	1-30, например, 1-10	3-25	5-15
Модификатор проницаемости воды	1-30, например 10-20	3-25	3-15

Предпочтительные составы, например содержащие 8,3% мас./мас. оксикодона гидрохлорида, согласно этому изобретению, при хранении продолжительностью до 3 месяцев при 25°C/60% относительной влажности, "RH", или 30°C/65% RH, не демонстрируют или почти не демонстрируют изменений растворения при тестировании в соответствии с описанными здесь способами. При тестировании при 40°C/75% RH незначительное изменение растворения, например, с уменьшением на 3-5%, наблюдалось после хранения один месяц, которое, однако, больше не изменялось при длительном хранении.

В способе по изобретению ингредиенты перемешивают и экструдуют. Подробное описание этих процессов представлено в международной публикации WO 9614058, которая включена здесь полностью в качестве отдельной ссылки.

В настоящем изобретении предпочтительно использовать двухшнековый экструдер, который может иметь шнеки, вращающиеся в одном направлении или шнеки встречного вращения. Главным образом,

смесь в виде порошка подают с помощью подающего устройства в первый сегмент цилиндра экструдера обычно при сравнительно низкой температуре, например, 10-20°C, для обеспечения постоянного потока порошка в разогретый ствол экструдера. Подающее устройство обеспечивает равномерное постоянное движение смеси в экструдер. Постоянство потока необходимо, поскольку неравномерные и изменяющиеся скорости подачи могут способствовать формированию мультчастиц с нестабильными физическими свойствами, такими как плотность и пористость.

Наилучшим образом подходит экструдер с двумя шнеками, предпочтительно встречного вращения, для подачи, перемешивания, прессования, нагревания и размягчения смеси. В зависимости от выбора компонентов смеси и условий экструзии, может быть, что смесь будет как плавиться, так и размягчаться. Шнеки, которые представляют существенную часть этого процесса экструзии, состоят из различных сегментов, выбранных из всего разнообразия применяемых конфигураций для экструзии и пластикации. Время перемешивания и время пластикации могут значительно изменяться за счет изменения типа, длины и конфигурации элементов шнека и, по возможности, элементов пластикатора. Короткое время пребывания материала в экструдере и небольшие сдвиговые усилия способствуют сохранению свойств и стабильности продукта даже в случае с лекарственными средствами, чувствительными к нагреванию. Примеры доступных экструдеров включают в себя экструдеры, производимые фирмами Leistritz, Brabender, Randcastle и Kurimoto Co. Ltd, например Leistritz Micro 18 machine.

Скорости вращения шнеков могут оказывать определенное влияние на качество получаемых мультчастиц. Высокие скорости вращения без соответствующей коррекции скорости подачи смеси могут производить высокопористые мультчастицы с неодинаковой скоростью высвобождения лекарственного средства. С другой стороны, медленное вращение шнека привело бы к излишне длительному времени пребывания материала в экструдере. Вакуум, подведенный к цилиндру экструдера, требуется для удаления воздуха, захваченного расплавом, и, следовательно, получения плотных низкопористых мультчастиц.

Головка экструдера обычно предназначена для получения многочисленных нитей фиксированного диаметра. Количество, форму и диаметр отверстий можно изменять в соответствии с заранее определенными параметрами.

Помимо скорости вращения шнеков, другими основными определяющими параметрами являются крутящий момент шнеков, температура отдельных зон ствола экструдера, а также температура и давление расплава на головке экструдера.

В изобретении применяется особый способ нарезки гранул, при котором экструдированные нити вытягиваются транспортером. На диаметр нити влияют скорость подачи смеси, скорость вращения шнека, температура ствола экструдера, конфигурация головки экструдера и диаметр выходных отверстий, скорость транспортера и скорость захватывающих валков. Транспортировка применяется для передачи экструдированной нити на лазерный калибратор или другое измерительное устройство для регуляции заданного диаметра, например, 1,0 мм. Во время этого процесса транспортировки нити постепенно остывают, но в основном остаются гибкими. Гибкие нити сохраняют целостность на лазерном калибровочном устройстве, между захватывающими валками подающего устройства гранулятора и во время поступления в гранулятор. Быстро охлажденные нити, в зависимости от состава, могут потерять целостность и раскрошиться при прохождении через захватывающие валки и гранулятор в мультчастицы неправильной формы и нестандартного размера.

Нити подаются в гранулятор с помощью захватывающих валков. Гранулятор режет подаваемые нити, например, с использованием дискового ножа, на длину, определенную заранее, например, 1,0 мм. Скорость подачи нитей и режущего устройства гранулятора определяет длину мультчастиц.

В целом, координация/взаимодействие между устройством подачи порошка, экструдером, транспортером, лазерным калибратором и гранулятором является важным параметром, влияющим на количество, качество и повторяемость свойств конечных продуктов - мультчастиц.

Мультчастицы, получаемые этим способом нарезки, в котором экструдированные нити вытягиваются из головки экструдера, обычно имеют цилиндрическую форму.

В другом предпочтительном способе нарезки режущее устройство нарезает экструдированную смесь по мере ее выхода под давлением во все еще размягченном состоянии из отверстий головки. Подходящее режущее устройство представляет собой вращающийся резак с одним или несколькими лезвиями, которые срезают расплав, выходящий из отверстий, сразу на поверхности головки экструдера. Предпочтительными являются два диаметрально противоположных лезвия. В идеале, внутренняя и внешняя поверхности головки с отверстиями покрыты материалом, препятствующим налипанию расплава, например политетрафторэтиленом (PTFE). По мере увеличения в объеме и охлаждения нарезанных частиц экструдата, они проявляют тенденцию к формированию округлых поверхностей. Путем соответствующего установления экструзионного давления на головке экструдера, скорости экструзии, конфигурации головки экструдера и диаметра отверстия и количества отверстий, и скорости лезвий режущего устройства, возможно получение мультчастиц, сферических или близких к сферическим. Альтернативно, при желании, этот процесс можно применять для получения жгутиков. В одном варианте осуществления поток воздуха направляют на поверхность экструзионной головки, воздух находится при пониженной тем-

пературе для охлаждения экструдата и скорости затвердения, тем самым уменьшая слипаемость.

Сферические мультичастицы, полученные этим способом, дают ряд возможных преимуществ: лучше повторяемость свойств от партии к партии;

легче наносить покрытие и меньше необходимая масса покрытия;

лучше наполнение капсул и более высокий выход;

более стабильны при повышенной температуре хранения;

более устойчивы к порче;

сокращенная технология производства и получения целевого продукта;

уменьшение или устранение некоторых проблем, которые возникают во время транспортировки и грануляции нитей, таких как рассыпание нитей на гранулы различной длины и статический заряд.

Мультичастицы можно разделить на единичные дозы, так чтобы каждая отдельная единичная доза включала в себя дозу оксикодона, достаточную для обеспечения анальгезии млекопитающему, предпочтительно пациенту человеку. Подходящая доза оксикодона составляет от 5 до 400 мг, главным образом единичные дозы 5, 10, 20, 40, 80, 120 или 160 мг. В этом отношении, единичная доза содержит эффективное количество терапевтически активного вещества для облегчения боли и/или для оказания пациенту анальгезирующего действия. Доза оксикодона, вводимая пациенту, будет варьировать вследствие многих факторов, в том числе массы тела пациента, интенсивности боли, метаболического статуса и переносимости, наряду с основными свойствами любых других вводимых терапевтических агентов.

В одном предпочтительном варианте осуществления мультичастицами заполняют твердые желатиновые капсулы, каждая содержит единичную дозу. Масса наполнения в капсулу предпочтительно находится в интервале от 80 до 500 мг, более предпочтительно от 120 до 500 мг. В одном варианте этого изобретения единичные дозы мультичастиц могут быть заключены в другие твердые дозированные формы, например, с использованием прессования или формирования в таблетки, путем наполнения в сашеты или путем придания экструдированному продукту формы суппозитория.

С выбором ингредиентов в соответствии с настоящим изобретением становится возможным в предпочтительном аспекте изобретения и, как описано в вариантах осуществления, приведенных ниже, получить мультичастицы и, следовательно, капсулы, содержащие оксикодона гидрохлорид и которые имитируют *in vitro* и предпочтительно *in vivo* характеристики высвобождения таблеток ОхуContin®. В частности, комбинирование обеспечивает адекватное начальное высвобождение оксикодона (первые часы), в то же время сохраняя высокое суммарное высвобождение активного ингредиента в более поздние часы растворения. Такие составы в предпочтительной форме демонстрируют хорошую термическую химическую стабильность и термическую физическую стабильность/стабильность скорости растворения при испытании *in vitro* после хранения в условиях ускоренного хранения.

Оксикодона гидрохлорид является предпочтительной формой оксикодона, хотя могут быть использованы другие фармацевтически приемлемые соли.

Оксикодон назначают при лечении умеренной и сильной боли. Продукты с контролируемым высвобождением оксикодона обеспечивают лечение боли, когда необходима непрерывная и круглосуточная подача анальгетика на протяжении длительного периода времени.

Составы оксикодона, которые обеспечивают контролируемое высвобождение оксикодона, описаны, например, в WO 9310765. Обычно используют процесс грануляции. В примере 3 таблетку, содержащую 10 мг оксикодона гидрохлорида, получают из смеси оксикодона гидрохлорида, лактозы, повидона, Эудрагита RS 30 D, триацетина, стеарилового спирта, талька и стеарата магния. Те же ингредиенты в соответствующих количествах используют в примере 4 для получения таблеток, содержащих 20 мг оксикодона гидрохлорида. Полученные в результате продукты демонстрируют различные фармакокинетические и фармакодинамические свойства.

Иллюстративно, скорости высвобождения *in vitro* 10 мг и 20 мг таблеток оксикодона, приведенные в WO 9310765, следующие:

Часы	% высвобождения оксикодона гидрохлорида	
	10 мг	20 мг
1	38,0	31
2	47,5	44
4	62,0	57
8	79,8	71
12	91,1	79
18	94,9	86
24	98,7	89

Таблетки этого типа и с такими скоростями высвобождения образуют основу для коммерческого продукта. Таблетки оксикодона с контролируемым высвобождением оксикодона доступны как таблетки OxyContin (зарегистрированный товарный знак), которые предназначены для обеспечения контролируемой доставки оксикодона на протяжении 12 ч.

Оксикодон хорошо абсорбируется из таблеток OxyContin® с биодоступностью при пероральном приеме 60-87%. Относительная биодоступность таблеток OxyContin® при пероральном приеме по сравнению с пероральными дозированными формами немедленного высвобождения составляет 100%. При повторном дозировании у здоровых добровольцев в фармакокинетических исследованиях уровни стационарного состояния достигались в пределах 24-36 ч.

Пропорциональность доз была установлена для таблеток 10, 20, 40, 80 и 160 мг относительно обоих пиков уровней в плазме (C_{max}) и степени абсорбции (биодоступности), AUC, как показывают следующие данные.

Среднее значение [% коэффициент вариаций].

Режим	Дозированная форма	AUC (нг·ч/мл) *	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (час)	Минимальная концентрация (нг/мл)
Однократная доза	10 мг таблетки OxyContin®	100,7 [26,6]	10,6 [20,1]	2,7 [44,1]	Не определена
	20 мг таблетки OxyContin®	207,5 [35,9]	21,4 [36,6]	3,2 [57,9]	Не определена
	40 мг таблетки OxyContin®	423,1 [33,3]	39,3 [34,0]	3,1 [77,4]	Не определена
	80 мг таблетки OxyContin® **	1085,5 [32,3]	98,5 [32,1]	2,1 [52,3]	Не определена
Множественная доза	10 мг таблетки OxyContin® q12h	103,6 [38,6]	15,1 [31,0]	3,2 [69,5]	7,2 [48,1]
	5 мг немедленное высвобождение q6h	99,0 [36,2]	15,5 [28,8]	1,6 [49,7]	7,4 [50,9]

* для однократной дозы $AUC = AUC_{0-inf}$, для множественной дозы $AUC = AUC_{0-T}$.

** данные получены при приеме добровольцами налтрексона, который может усиливать абсорбцию.

Оксикодон широко метаболизируется и элиминируется, в первую очередь, в мочу в виде как конъюгированных, так и неконъюгированных метаболитов. Наблюдаемый период полувыведения оксикодона после введения таблеток OxyContin® составил 4,5 ч по сравнению с 3,2 ч для оксикодона немедленного высвобождения.

Примерно от 60 до 87% перорально введенной дозы оксикодона достигает центральной нервной системы по сравнению с дозой, введенной парентерально. Эта высокая биодоступность при пероральном введении обусловлена низким пресистемным метаболизмом и/или метаболическими превращениями на первом этапе. У здоровых добровольцев $t_{1/2}$ абсорбции составляет 0,4 ч для пероральной формы оксикодона немедленного высвобождения. Напротив, таблетки OxyContin® демонстрируют двухфазный характер абсорбции с двумя выраженными полупериодами абсорбции 0,6 и 6,9 ч, который описывает начальное высвобождение оксикодона из таблетки, за которым следует длительное высвобождение.

В соответствии с предпочтительным аспектом настоящего изобретения предлагается множество частиц оксикодона, называемых мультичастицами оксикодона.

В одном аспекте предлагаются мультичастицы оксикодона с высоким начальным высвобождением оксикодона и высоким суммарным высвобождением оксикодона. Свойства высвобождения могут быть выражены через высвобождение оксикодона в контролируемых *in vitro* условиях, которые, например, имитируют желудочный сок человека или кишечную среду человека. Можно протестировать высвобождение при физиологическом pH, например pH примерно 1,2 или примерно 6,8. Методики тестирования также могут быть предназначены для отображения переключения с желудка на кишечник во время прохождения через организм.

В частности, авторы изобретения обнаружили, что включение модификатора водопроницаемости

может обеспечить экструзию мультчастиц оксикодона, которые демонстрируют такую же биоэквивалентность, как таблетки OxyContin®. Мультчастицы могут иметь фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства, близкие к таковым таблеток OxyContin®. В частности, мультчастицы могут иметь скорости высвобождения *in vitro*, которые приближены к таковым таблеток OxyContin®.

В смежном аспекте, предлагаются мультчастицы оксикодона, содержащие оксикодон, обычно в форме фармацевтически приемлемой соли, сополимер метакрилата аммония, пластификатор, который так же действует, как смазывающее вещество, и модификатор проницаемости воды.

Дозированная форма, в которой используются мультчастицы оксикодона, предпочтительно представляет собой единичную дозированную форму и предпочтительно демонстрирует биоэквивалентность таблеткам OxyContin®. Эта дозированная форма может иметь фармакокинетические и/или фармакодинамические свойства, близкие к свойствам таблеток OxyContin®. В частности, дозированная форма может иметь скорости высвобождения *in vitro*, которые приближены к таковым у таблеток OxyContin®.

Мультчастицы оксикодона по этому изобретению предпочтительно демонстрируют скорости высвобождения *in vitro*, которые приближены к таковым у таблеток OxyContin®. Скорости высвобождения таблеток OxyContin® отличаются высоким начальным высвобождением и высоким суммарным высвобождением.

Предпочтительно высвобождение оксикодона по существу не зависит от pH в интервале примерно от 1 примерно до 7, при этом, по существу pH-независимое высвобождение может означать, что для данного состава при тестировании в имитированном кишечном соке при pH 6,8 в любой заданный момент времени количество оксикодона, высвобожденного как процент от исходного количества оксикодона в составе, по существу равно процентному количеству оксикодона, высвободившегося, исходя из начального количества оксикодона в составе при тестировании в имитированном желудочном соке при pH 1,2. Высвобождение является, по существу, одинаковым, когда соответствующие количества отличаются на $\pm 30\%$, более предпочтительно на $\pm 20\%$ и наиболее предпочтительно на $\pm 15\%$.

Если не указано особо, скорости высвобождения определяются с помощью специального способа, который включает в себя использование корзиночного аппарата для растворения по Ph.Eur. при 37°C, 100 об/мин в 900 мл USP имитированного желудочного сока при pH 1,2 без фермента. В одном варианте среда растворения представляет собой имитированный кишечный сок при pH 6,8 без фермента.

В имитированном желудочном соке при pH 1,2 мультчастицы оксикодона по изобретению обычно высвобождают по меньшей мере 15% оксикодона через 1 ч, демонстрируя высокое начальное высвобождение. Предпочтительно мультчастицы высвобождают по меньшей мере 20%, более предпочтительно по меньшей мере 25% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 35% оксикодона через 1 ч.

Мультчастицы по изобретению обычно высвобождают по меньшей мере 30% оксикодона через 2 часа, демонстрируя высокое начальное высвобождение. Предпочтительно мультчастицы высвобождают по меньшей мере 40%, более предпочтительно по меньшей мере 50% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 55% оксикодона через 2 ч.

Мультчастицы оксикодона по изобретению обычно высвобождают по меньшей мере 60% оксикодона через 4 ч, демонстрируя высокое начальное высвобождение. Предпочтительно мультчастицы высвобождают по меньшей мере 70%, более предпочтительно по меньшей мере 75% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 80% оксикодона через 4 ч.

Мультчастицы оксикодона по изобретению обычно высвобождают по меньшей мере 75% оксикодона через 10 ч, демонстрируя высокое суммарное высвобождение.

Предпочтительно мультчастицы высвобождают по меньшей мере 80%, более предпочтительно по меньшей мере 90% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 95% оксикодона через 10 ч.

Кроме того, по меньшей мере 85% высвобождения оксикодона через 8 ч является предпочтительным. Мультчастицы оксикодона по изобретению могут высвободить 100% оксикодона через 12 ч, демонстрируя высокое суммарное высвобождение.

Предпочтительные мультчастицы по изобретению содержат (a) оксикодон, (b) водонерастворимый сополимер метакрилата аммония, (c) пластификатор и (d) модификатор проницаемости воды. С выбором ингредиентов становится возможным получить мультчастицы и, следовательно, капсулы, содержащие оксикодон, и которые имитируют *in vitro* и предпочтительно *in vivo* характеристики высвобождения таблеток OxyContin®. В частности, данная комбинация, включающая модификатор проницаемости воды, обеспечивает адекватное начальное высвобождение оксикодона (первые часы), в то же время поддерживая высокое суммарное высвобождение активного ингредиента в поздние часы растворения.

Капсулы или другие единичные дозированные формы по изобретению предпочтительно предназначены для введения с интервалами примерно 12 ч. Для этого единичная дозированная форма соответственно имеет скорость растворения *in vitro* при измерении лопастным способом по USP (см. Фармакопею США XXII 1990) при 100 об/мин в 900 мл водного буфера (pH между 1,6 и 7,2) при 37°C, от 12,5 до 42,5 мас.% оксикодона, высвободившегося через 1 ч, от 25 до 56 мас.% оксикодона, высвободившегося через 2 ч, от 45 до 75 мас.% оксикодона, высвободившегося через 4 ч, и от 55 до 85 мас.% оксикодона, высвободившегося через 6 ч. Кроме того, предпочтительно, чтобы максимальный уровень оксикодона в плаз-

ме, полученный *in vivo*, имел место между 2 и 4,5 ч после введения дозированной формы.

Дополнительная информация, касающаяся подходящих характеристик таких композиций оксикодона, представлена в международной публикации WO 9310765, которая полностью включена здесь в качестве ссылки.

При использовании специального способа авторов изобретения, при pH 1,2 имитированного желудочного сока скорости высвобождения соответственно представляют собой следующее.

Предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения нижний предел	% высвобождения верхний предел
1	16	56
2	37	77
4	60	100
10	75	100

Более предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения нижний предел	% высвобождения верхний предел
1	21	51
2	42	72
4	65	95
10	80	100

Наиболее предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения нижний предел	% высвобождения верхний предел
1	24	48
2	45	69
4	68	92
10	88	100

При использовании специального способа авторов изобретения, при pH 6,8 имитированного кишечного сока скорости высвобождения соответственно представляют собой следующее.

Предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения нижний предел	% высвобождения верхний предел
1	11	51
2	28	68
4	48	88
10	61	100

Более предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения нижний предел	% высвобождения верхний предел
1	16	46
2	33	63
4	53	83
10	66	96

Наиболее предпочтительные пределы

Часы	% высвобождения	
	нижний предел	верхний предел
1	19	43
2	36	60
4	6	80
10	69	93

В качестве альтернативы введению с интервалами примерно 12 ч, капсулы или другие единичные дозированные формы по изобретению предназначены для введения с интервалами примерно 24 ч. Для этого единичная дозированная форма соответственно имеет скорость растворения оксикодона *in vitro* при измерении с помощью корзиночного способа по USP при 100 об/мин в 900 мл водного буфера при pH от 1,6 до 7,2 при 37°C от 0% примерно до 40% за 1 ч, примерно от 8% примерно до 70% за 4 ч, примерно от 20% примерно до 80% за 8 ч, примерно от 30% примерно до 95% за 12 ч, примерно от 35% примерно до 95% за 18 ч и примерно более чем 50% за 24 ч. Кроме того, предпочтительно, чтобы максимальный уровень оксикодона в плазме, полученный *in vivo*, достигался за примерно от 2 ч примерно до 17 ч после введения при стационарном состоянии дозированной формы.

Дополнительная информация, касающаяся подходящих характеристик таких композиций оксикодона, представлена в международной публикации WO 02087512, которая полностью включена здесь в качестве специальной ссылки.

В одном варианте настоящее изобретение относится к единичным дозам, которые содержат оксикодон и антагонист оксикодона, эффективный для предотвращения извлечения оксикодона с целью незаконного применения. В этом отношении дается ссылка на международную публикацию WO 0313433, которая включена здесь полностью в качестве специальной ссылки. В частности, единичная доза может содержать оксикодон и налтрексон. Могут быть использованы другие антагонисты опиоидов, которые известны в данной области, например налоксон.

В связи с этим другой аспект настоящего изобретения относится к экструдированным мультичастицам оксикодона и экструдированным мультичастицам антагониста оксикодона, такого как налтрексон или налоксон. Мультичастицы налтрексона не высвобождают налтрексон при обычном применении, и, например, имеют невысвобождающее покрытие. Обе популяции предпочтительно являются визуально и физически идентичными.

Важным аспектом этого изобретения является капсула с наполнением единичной дозой менее 500 мг, содержащая до 350 мг мультичастиц оксикодона и примерно до 200 мг защищенного от незаконного использования антагониста оксикодона. Например, может быть от 120 до 300 мг мультичастиц оксикодона и от 125 до 175 мг мультичастиц антагониста оксикодона, защищенных от незаконного использования.

Чертежи

Ссылки даны на прилагаемые чертежи, где фиг. 1 представляет собой схематическое изображение одной из последовательностей элементов шнека двухшнекового экструдера Leistritz Micro 18, использованного в примерах;

на фиг. 2-5 представлены скорости высвобождения *in vitro* для указанных продуктов.

Примеры изобретения

Стандартизованные условия.

Для следующей экспериментальной работы стандартизованные условия устанавливали для экструзии смесей оксикодона гидрохлорида. Если не оговорено особо, экструдер представлял собой Leistritz Micro 18, работающий со скоростью вращения шнека 140 об/мин, со скоростью подачи 2,6 кг/ч, производя гранулы диаметром 1 мм и длиной 1 мм.

Конструкция шнека показана на фигуре 1 с использованием компонентов, указанных технологическими кодами поставщика Leistritz USA. Целью является оптимизация перемешивания путем добавления дополнительных смесительных элементов "GGC2" или "ZS" во избежание проблем с перемешиванием и для увеличения времени пребывания путем включения элементов "FD" во избежание проблем со смачиванием.

Экструдер включает в себя десять зон, с зоной 1, продолжающейся от 0 до 5D на фиг. 1; зоной 2, продолжающейся от 5D до 10D на фиг. 1, и так далее до зоны 8, продолжающейся от 35D до 40D, а затем зоны 9 и 10 на головке экструдера.

Типичные температуры зоны нагревания приведены ниже.

Исследования скорости высвобождения.

Экструдированные мультичастицы оксикодона примеров 1-7 тестировали на растворимость с использованием корзиночного аппарата для растворения по Ph.Eur. при 37°C, 100 об/мин в 900 мл USP имитированного желудочного сока, SGF, при pH 1,2 без фермента. Для анализа использовали стандарт-

ные методики ВЭЖХ.

Кроме того, экструдированные мультичастицы оксикодона примера 2 тестировали на растворимость с использованием корзиночного аппарата для растворения по Ph.Eur. при 37°C, 100 об/мин в 900 мл имитированного кишечного сока, SIF, при pH 6,8 без фермента. Для анализа снова использовали стандартные методики ВЭЖХ.

Определяли скорости высвобождения *in vitro* и полученные результаты наносили на графики на прилагаемых фиг. 2-5.

Примеры 1-3. Готовили следующие опытные партии с лекарственной нагрузкой 8,3% мас./мас., где масса дана в мг на единичную дозу.

	Количество (мг) на массу единичной дозы (% от общего)		
	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Оксикодон HCl	10,0 (8,3%)	10,0 (8,3%)	10,0 (8,3%)
Эудрагит RS PO	79,0 (65,8%)	71,0 (59,2%)	74,0 (61,7%)
Эудрагит RL PO	18,0 (15,0%)	26,0 (21,7%)	18,0 (15,0%)
Стеариловый спирт	13,0 (10,8%)	13,0 (10,8%)	18,0 (15,0%)
Всего	120 мг	120 мг	120 мг

Характерные температуры зоны нагревания (°C), давления расплава и вращающий момент, используемые при обработке составов примеров 1-3, были следующими:

Пример	Температура зоны (°C)						Давление расплава (бар)	Вращающий момент
	1	2	3-6	7-8	9	10		
1	14	40	125	115	120	125	74-85, например 74-81, 75-83 или 79-85	82-91, например 82-85, 83-87 или 86-91
2	14	40	125	115	120	125	72-90 например 72-79 или 83-90	85-92 например 88-92
3	14	40	103	102	105	105	83-90	87-90

Состав примера 3 представляет собой предпочтительный на сегодняшний день продукт с лекарственной нагрузкой 8,3% мас./мас.

Примеры 4 и 5. Q12Hr составы готовили с лекарственной нагрузкой 30,3% мас./мас. для заполнения капсул размера 1: 40 мг в дозу массой 132 мг и 80 мг в дозу массой 264 мг. Уровни компонентов дают возможность достигать сравнительно низких температур обработки. Скорости транспортера и гранулятора оптимизировали в процессе обработки. Показаны условия обработки для примеров 4 и 5.

Пример 4 представляет продукт с лекарственной нагрузкой 30,3% мас./мас.

	Количество (мг) на массу единичной дозы (% от общего)	
	Пример 4	Пример 5
Оксикодон HCl	40,0 (30,3%)	40,0 (30,3%)
Эудрагит RS PO	68,0 (51,5%)	66,0 (50,0%)
Эудрагит PL PO	8,0 (6,1%)	7,0 (5,3%)
Стеариловый спирт	16,0 (12,1%)	19,0 (14,4%)
Всего	132 мг	132 мг

Пример 4. Условия работы экструдера:

Экструдер:	Leistritz Micro 18
Конфигурация шнеков:	См. диаграмму на фигуре 1
Скорость подачи (кг/час):	2,0
Частота вращения шнеков (об/мин):	120
Диаметр отверстий штампа (мм):	1,0 (8 отверстий в штампе)
Размеры гранул:	1,0 мм × 1,0 мм (диапазон 0,8-1,2 мм)

Пример 4.

Зона нагрева:	1	2	3-8	9-10
Температура* (°C)	14	40	107	109

Вращающий момент (%): 94-97

Давление расплава (бар): 94-101

Глубина отверстий штампа (мм): 3,7

Пример 5. Технические характеристики экструдера:

Экструдер:	Leistritz Micro 18
Конфигурация шнеков:	См. диаграмму на фиг. 1
Скорость подачи (кг/час):	2,6
Частота вращения шнеков (об/мин):	140
Диаметр отверстий штампа (мм):	1,0 (8 отверстий в штампе)
Размеры гранул:	1,0 мм × 1,0 мм (диапазон 0,8-1,2 мм)

Пример 5.

Зона нагрева:	1	2	3-6	7-8	9-10
Температура* (°C)	14	40	102-103	103	104

Вращающий момент (%): 81-84

Давление расплава (бар): 79-83

Глубина отверстий штампа (мм): 3,7

Пример 6.

Состав готовили на основе партии примера 5 с соответствующим количеством пластификатора. Обработку этой партии проводили с использованием экструзионного штампа с глубиной отверстия 2,4 мм. Дополнительные усовершенствования, т.е. давление расплава и вращающий момент шнека, получали после регулирования глубины отверстий экструзионного штампа от 3,7 до 2,4 мм. Используемые температура и характеристики штампа экструзионной головки приведены ниже.

	Количество (мг) на массу единичной дозы (% от общего)
Номер партии	Пример 6
Оксикодона HCl	40,0 (30,3%)
Эудрагит RS PO	70,0 (53,0%)
Эудрагит PL PO	4,0 (3,0%)
Стеариловый спирт	18,0 (13,6%)
Всего	132 мг

Пример 6.

Зона нагрева:	1	2	3-6	7-8	9-10
Температура* (°C)	14	40	102-103	102-103	104

Вращающий момент (%) :	74-76
Давление расплава (бар) :	70-73
Глубина отверстий штампа (мм) :	2,4

Тесты на растворение проводили в отношении капсул примера 6, называемых также F764/61. Как показано на фиг. 5, профили растворения оксикодона из этого состава хорошо сопоставимы с целевым профилем, обозначенным PN2797 (инкапсулированный продукт). Профиль коммерческой партии Оху-Contin® таблеток 40 мг также представлен на фигуре 5.

Пример 7.

Дополнительную композицию со сниженным содержанием стеарилового спирта создавали для обеспечения улучшенной стабильности при хранении и сведения к минимуму изменений профилей растворения во время хранения. Этот подход ранее был продемонстрирован для улучшения стабильности скорости растворения в условиях ускоренного хранения для композиций 10/20 мг дозы, например 10 мг оксикодона гидрохлорида в капсуле с массой наполнения 120 мг и 20 мг оксикодона гидрохлорида в капсуле с массой наполнения 240 мг.

Пример 7 представляет предпочтительный продукт с лекарственной загрузкой 30,3% мас./мас. Приемлемые условия экструзионной обработки не были установлены на экструдере Leistritz Micro 18 вследствие ограничения максимального вращающего момента, достигаемого с этим составом. Этот состав, однако, можно рекомендовать для обработки на экструдере Leistritz Micro 27, который способен работать с вращающими моментами большей величины, для получения продуктов с улучшенной стабильностью при хранении.

	Количество (мг) на массу единичной дозы (% от общего)
Номер партии	Пример 7
Оксикодона HCl	40,0 (30,3%)
Эудрагит RS PO	71,0 (53,8%)
Эудрагит PL PO	5,0 (3,8%)
Стеариловый спирт	16,0 (12,1%)
Всего	132 мг

Пример 8.

Совместное инкапсулирование экструдированных мультчастиц оксикодона и экструдированных мультчастиц налтрексона может быть использовано для комбинированного продукта, надежно защищенного от незаконного использования оксикодона.

Мультчастицами оксикодона и мультчастицами налтрексона, описанными в WO 03013433, можно заполнять капсулы с использованием двухстадийного процесса наполнения. Количество мультчастиц налтрексона, которое можно наполнить, составляет 150 мг, содержащих 8 мг налтрексона. Рекомендуемая масса наполнения мультчастиц оксикодона для достижения доз оксикодона в интервале от 10 мг до 40 мг является следующей (см. также следующую таблицу):

1) мультчастицы 120 и 240 мг с лекарственной загрузкой 8,3% (мас./мас.) для доз оксикодона 10 мг и 20 мг, соответственно;

2) мультчастицы 160 мг с лекарственной загрузкой 25% (мас./мас.) для дозы оксикодона 40 мг;

3) мультчастицы 132 мг с лекарственной загрузкой 30,3% (мас./мас.) для дозы оксикодона 40 мг.

Кроме того, можно рассматривать дозы оксикодона 5 мг и 80 мг со следующими соответствующими массами наполнения:

1) мультчастицы 60 мг с лекарственной загрузкой 8,3% (мас./мас.) для дозы оксикодона 5 мг;

2) мультчастицы 320 мг с лекарственной загрузкой 25% (мас./мас.) для дозы оксикодона 80 мг;

3) мультчастицы 264 мг с лекарственной загрузкой 30,3% (мас./мас.) для дозы оксикодона 80 мг.

Заполнение капсул желаемыми соотношениями мультчастиц оксикодона и налтрексона может быть достигнуто с использованием либо одностадийного процесса или предпочтительно двухстадийного процесса заполнения. В одностадийном процессе заполнения соответствующие соотношения мультчастиц могут быть предварительно смешаны и заполнены в капсулы либо вручную, либо предпочтительно автоматизированными способами. С помощью предпочтительного двухстадийного процесса заполнения один тип мультчастиц можно засыпать на первой стадии, либо вручную, либо предпочтительно автоматизированными способами. Затем можно засыпать другой тип мультчастиц на второй стадии заполнения, снова либо вручную, либо предпочтительно автоматизированными способами.

Теоретические массы наполнения для различных по составу капсул, исходя из дозированной загрузки, приведены в следующей таблице.

Мг оксикодона на капсулу	Загрузка оксикодоном 8,3% масс./масс.	
	Мультичастицы оксикодона (мг)	Мультичастицы оксикодона и налтрексона \emptyset (мг)
10	120	270 (капсула размер 1)
20	240	390 (капсула размер 0)
40	480	630 (не могут быть наполнены)
5+	60*	210 (капсула размер 1)
80+	960	1110 (не могут быть наполнены)

* приведенная ниже масса предполагала минимально возможную массу наполнения капсулы.

+ включено в качестве иллюстрации возможностей при необходимости более низких или более высоких концентраций в указанном диапазоне.

\emptyset мультичастицы налтрексона 120 мг + 20% покрытие.

Мг оксикодона на капсулу	Загрузка оксикодоном 25% масс./масс.	
	Мультичастицы оксикодона (мг)	Мультичастицы оксикодона и налтрексона \emptyset (мг)
10	40*	Малая доза для наполнения
20	80	230 (капсула размер 1)
40	160	310 (капсула размер 0)
5+	20*	Малая доза для наполнения
80+	320	470 (капсула размер 0E)

* приведенная ниже масса предполагала минимально возможную массу наполнения капсулы.

+ включено в качестве иллюстрации возможностей при необходимости в более низких или более высоких концентрациях в указанном диапазоне.

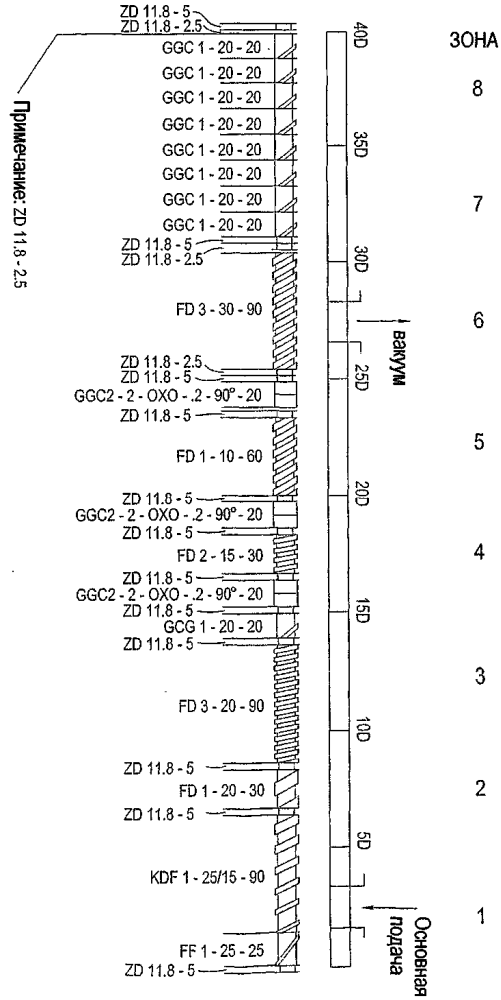
\emptyset мультичастицы налтрексона 120 мг + 20% покрытие.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

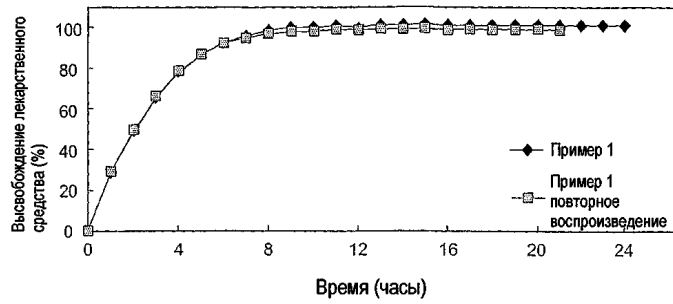
1. Мультичастицы с контролируемым высвобождением, полученные экструзией расплава, содержащие (a) фармацевтически активное вещество, (b) водонерастворимый сополимер метакрилата аммония, (c) модификатор водонепроницаемости и (d) пластифицирующий эксципиент, обладающий смазывающими свойствами, где мультичастицы, по существу, свободны от доминирующих или недоминирующих смазывающих веществ, выбранных из стеариновой кислоты, глицерилбегената, стеарата магния, стеарата кальция, талька или двуокси кремния, а количество пластифицирующего эксципиента составляет от 10 до 20% от общей массы ингредиентов (a)-(d).

2. Мультичастицы по п.1, где фармацевтически активное вещество выбрано из алфентанила, аллилпродина, альфапродина, анилеридина, бензилморфина, безитрамида, бупренорфина, буторфаноло, клонитазена, кодеина, циклазоцина, дезоморфина, декстроморамида, дезоцина, диацетилморфина, диампромида, дигидрокодеина, дигидроморфина, дименоксадола, димефептанола, диметилтиамбутена, диоксафетилбутирата, дипипанона, эптазоцина, этогептазина, этилметилтиамбутена, этилморфина, этонитазена, фентанила, гидроксипетидина, изометадона, кетобемидона, леворфаноло, левофенацилморфина, лофентанила, меперидина, мептазинола, метазоцина, метадона, метопона, морфина, морфин-6-глюкуронида, миропина, нальбуфина, нарцеина, никоморфина, норлеворфаноло, норметадона, норморфина, норпипанона, нороксиморфона, опиума, оксикодона, оксиморфона, папаверетума, пентазоцина, фенадоксона, феноморфина, феназоцина, фенотеридина, пиминодина, пиритрамида, прогептазина, промедола, проперидина, пропирама, пропоксифена, ремифентанила, суфентанила, тилидина, трамадола, аторвастатина, 6-[4,4-бис(фторфенил)-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)-1,3-бутадиенил]-3,4,5,6-тетрагидро-4-гидрокси-2H-пиран-2-она, 3-(12-карбоксо-12-метилтридецил)-3-гидрокси-глутаровой кислоты, церивастатина, дальвастатина, сложного метилового эфира 3,5-дигидрокси-9,9-дифенил-6,8-нонадиеновой кислоты, флуиндо-статина, флувастатина, 6-[2-(4'-фтор-3,3',5'-триметил-2-бифенилил)винил]-4-гидрокси-2-оксотетрагидропирана, 6-[2-[4-(4-фторфенил)-2-изопропил-6-фенил-3-пиридил]винил]-3,4,5,6-тетрагидро-4-гидрокси-2H-пиран-2-она, ловастатина, мевастатина, мевинолиновой кислоты, монаколина J, монаколина L, питавастатина, правастатина, розувастатина, симвастатина, аминокликозидов, карбапенемов, цефалоспоринов, цефамицинов, ингибиторов фолиевой кислоты, линкозамидов, макролидов, монобактамов, нитроимидазолов, пенициллинов, хинолонов, стрептограмина, сульфонамидов, тетрациклинов и их фармацевтически приемлемых солей.

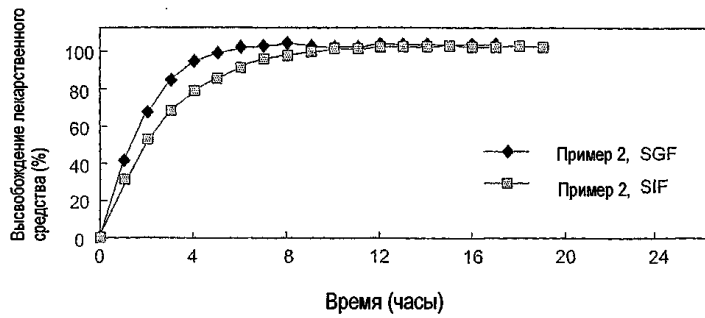
3. Мультичастицы по п.1 или 2, где фармацевтически активным веществом является опиоид.
4. Мультичастицы по любому из пп.1-3, где фармацевтически активное вещество представляет собой оксикодон в виде свободного основания или его фармацевтически приемлемую соль.
5. Мультичастицы по п.4, где оксикодон присутствует в виде фармацевтически приемлемой соли.
6. Мультичастицы по п.5, где оксикодон присутствует в виде оксикодона гидрохлорида.
7. Мультичастицы по любому из пп.1-6, где пластифицирующий эксципиент выбран из цетилового спирта, стеарилового спирта, цетостеарилового спирта; сорбита, сахарозы, полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой; дибутилсебагината, трибутилцитрата, триэтилцитрата, пропиленгликоля и полиэтиленгликоля с низкой молекулярной массой.
8. Мультичастицы по п.7, где пластифицирующий эксципиент представляет собой стеариловый спирт.
9. Мультичастицы по любому из пп.1-8, где сополимер метакрилата аммония представляет собой Эудрагит RS PO.
10. Мультичастицы по любому из пп.1-9, где модификатор водопроницаемости выбран из полиэтиленгликоля с высокой молекулярной массой или водопроницаемого сополимера метакрилата аммония.
11. Мультичастицы по п.10, где модификатор водопроницаемости представляет собой водопроницаемый сополимер метакрилата аммония.
12. Мультичастицы по п.11, где модификатор водопроницаемости представляет собой Эудрагит RL PO.
13. Мультичастицы по любому из пп.1-12, которые содержат, в расчете на массу мультичастиц, от 7,5 до 9% оксикодона гидрохлорида, от 55 до 70% Эудрагита RS PO, от 10 до 20% стеарилового спирта и от 10 до 20% Эудрагита RL PO.
14. Мультичастицы по любому из пп.1-13, которые состоят, по существу, из фармацевтически активного вещества, сополимера метакрилата аммония, пластифицирующего эксципиента, обладающего смазывающими свойствами, и модификатора водопроницаемости.
15. Единичная доза, полученная из мультичастиц по любому из пп.1-14.
16. Единичная доза по п.15, содержащая от 5 до 400 мг оксикодона гидрохлорида.
17. Единичная доза по п.15 или 16, пригодная для приема один раз в сутки.
18. Единичная доза по п.15 или 16, пригодная для приема два раза в сутки.
19. Единичная доза по любому из пп.15-18, содержащая капсулу, заполненную мультичастицами.
20. Единичная доза по любому из пп.15-19, где фармацевтически активным веществом является оксикодон, а единичная доза дополнительно содержит антагонист оксикодона.
21. Способ получения мультичастиц по любому из пп.1-14, включающий получение смеси, содержащей фармацевтически активное вещество, водонерастворимый сополимер метакрилата аммония, модификатор водопроницаемости и пластифицирующий эксципиент, обладающий смазывающими свойствами, и экструзию полученной смеси.
22. Применение единичной дозы по любому из пп.15-20, где фармацевтически активный агент представляет собой опиоид, в качестве анальгезирующего средства.
23. Способ обеспечения пациенту анальгезии, включающий введение эффективного количества фармацевтической формы с контролируемым высвобождением, содержащей мультичастицы по любому из пп.1-14, где фармацевтически активным веществом является анальгетик.



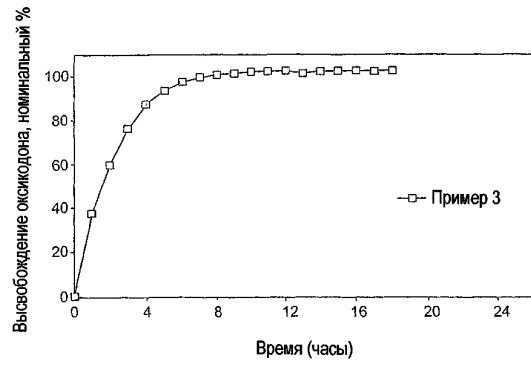
Фиг. 1



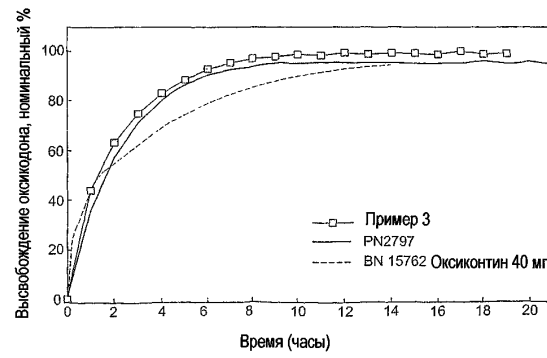
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5

