



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/485 (2018.05); A61K 9/2013 (2018.05); A61K 9/2018 (2018.05); A61K 9/2054 (2018.05); A61K 9/2095 (2018.05)

(21)(22) Заявка: 2015112122, 02.09.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.09.2013Дата регистрации:
29.08.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.09.2012 JP 2012-192783(43) Дата публикации заявки: 20.10.2016 Бюл. №
29

(45) Опубликовано: 29.08.2018 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 03.04.2015(86) Заявка РСТ:
JP 2013/073519 (02.09.2013)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/034929 (06.03.2014)Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ЯДА Сюити (JP),
ЯНО Хидеки (JP),
ЙОСИДА Казухиро (JP),
ФУКУИ Сатико (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ДАЙИТИ САНКИО КОМПАНИ,
ЛИМИТЕД (JP)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2009105373 A1, 27.08.2010. US
2007224129 A1, 27.09.2007. WO 2009076764
A1, 25.06.2009.(54) ПЕРОРАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ЗАМЕДЛЕННОГО
ВЫСВОБОЖДЕНИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ ГИДРОХЛОРИД ГИДРОМОРФОНА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области фармации, в частности к пероральной фармацевтической композиции замедленного высвобождения и к способам ее получения. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением содержит (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий

средний размер (D₅₀) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6. Способы ее получения заключаются в смешивании компонентов (А), (В), (С) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным

высвобождением в виде таблетки. Группа изобретений обеспечивает возможность избежать преждевременного и увеличенного высвобождения действующего вещества в

присутствии спирта и при нахождении композиции в кислой среде, такой как среда верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. 4 н. и 19 з.п. ф-лы, 6 ил., 11 табл., 4 пр.

R U 2 6 6 5 3 7 2 C 2

R U 2 6 6 5 3 7 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 31/485 (2018.05); *A61K 9/2013* (2018.05); *A61K 9/2018* (2018.05); *A61K 9/2054* (2018.05); *A61K 9/2095* (2018.05)

(21)(22) Application: **2015112122, 02.09.2013**

(24) Effective date for property rights:
02.09.2013

Registration date:
29.08.2018

Priority:

(30) Convention priority:
03.09.2012 JP 2012-192783

(43) Application published: **20.10.2016 Bull. № 29**(45) Date of publication: **29.08.2018 Bull. № 25**(85) Commencement of national phase: **03.04.2015**

(86) PCT application:
JP 2013/073519 (02.09.2013)

(87) PCT publication:
WO 2014/034929 (06.03.2014)

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**YADA Syuiti (JP),
YANO Khideki (JP),
JOSIDA Kazukhiro (JP),
FUKUI Satiko (JP)**

(73) Proprietor(s):

DAJITI SANKIO KOMPANI, LIMITED (JP)

(54) HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE-CONTAINING ORAL SUSTAINED-RELEASE PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: group of inventions relates to pharmacy, in particular to an oral sustained-release pharmaceutical composition and to methods for preparation thereof. Sustained-release pharmaceutical composition comprises (A) hydromorphone hydrochloride or hydroxycodone hydrochloride hydrate, (B) hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate having a median size (D_{50}) of 40 μm or less, (C) hydroxypropylcellulose and (D) saccharide, wherein the relative content of component (C) and component

(B) by weight in the composition, (C)/(B) is 10/4 to 8/6. Methods for preparing the composition comprise mixing components (A), (B), (C) and (D) and an additive, followed by molding to produce the sustained-release pharmaceutical composition in the form of a tablet.

EFFECT: group of inventions provides avoiding premature and increased release of the active substance in the presence of alcohol and in the presence of the composition in an acidic medium, such as the upper gastrointestinal tract medium.

23 cl, 6 dwg, 11 tbl, 4 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к пероральной фармацевтической композиции замедленного высвобождения, содержащей гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, которая надежно проявляет свой основной

5 фармакологический эффект при пероральном введении один или два раза в день.

Уровень техники

Препараты с замедленным высвобождением для регулирования концентраций лекарственных средств в крови являются весьма полезными с точки зрения соотношения между основным фармакологическим эффектом и неблагоприятной реакцией, улучшения
10 соответствия стандартам (например, количество доз снижается при повышении пролонгированной эффективности), медицинской экономики и т.д. При этом сообщалось о некоторых способах получения препаратов с замедленным высвобождением. Между тем, поскольку соединения, обладающие основным фармакологическим действием, имеют различные химические свойства, сообщалось о некоторых, хотя по-прежнему
15 неудовлетворительных, способах получения препаратов с замедленным высвобождением, направленных на адаптацию к разнообразию этих соединений (смотри, например, патентные документы 1 и 2).

Наркотический анальгетик гидроморфон (смотри, например, непатентный документ 1) обладает сильным обезболивающим эффектом и демонстрирует в 3,5 раза более
20 сильное обезболивающее действие, чем оксикодон, и в 5 раз более сильное действие, чем морфин при пероральном введении, и в 8 раз более сильное действие, чем морфин при введении в виде инъекций. Кроме того, этот препарат можно вводить пациентам, испытывающим трудности в приеме повышенных доз существующих лекарственных препаратов. По этим причинам препарат широко применяют во всем мире, а также
25 применяют в течение длительного срока. Гидроморфон и другой наркотический анальгетик оксикодон, как известно, исключительно хорошо переносится по сравнению с морфином, с точки зрения нежелательных реакций, свойственных опиоидам (констипация, тошнота или рвота, зуд, сонливость, угнетение дыхания и т.д.). Оксикодон, как известно, подвергается метаболизму посредством цитохрома CYP450 (CYP3A4 или
30 CYP2D6) и, соответственно, необходимо с осторожностью его использовать совместно с препаратами, ингибирующими CYP3A4 или CYP2D6. С другой стороны, гидроморфон ингибирует цитохром CYP450 (CYP3A4 или CYP2D6) в меньшей степени, чем оксикодон, фентанил и морфин, и, предпочтительно, маловероятно взаимодействует с препаратами, которые метаболизируются с помощью CYP. Кроме того, его метаболиты не обладают
35 анальгезирующим эффектом. Поэтому гидроморфон обладает следующими преимуществами: например, для пациентов с плохой функцией почек, которые служат в качестве выводящих путей, препарат может быть использован более безопасно, чем морфин; препарат не демонстрирует эффект высвобождения гистамина; и препарат вызывает меньшую нежелательную реакцию (зуд), чем морфин.

40 При лечении рака устранение боли является очень важным для улучшения качества жизни пациентов, а также является частью лечения. Гидроморфон или оксикодон является типичным препаратом, который используется за рубежом в ротации опиоидов при раковой боли и, вероятно, вносит значительный вклад в качестве стандартного препарата для подавления боли у пациентов.

45 Обычно проблемой разработки пероральных препаратов с замедленным высвобождением является преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества из препарата в случае, когда препарат с замедленным высвобождением распадается вследствие механического напряжения, возникающего

в связи с присутствием пищи в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, моторики желудочно-кишечного тракта и так далее (см. патентный документ 3). Гидроморфон или оксикодон является основным соединением и высоко растворимым в воде препаратом и, следовательно, легко растворим в нейтральном водном растворе, таком как нейтральный буфер. Однако в некоторых случаях при преждевременном и увеличенном высвобождении наркотического анальгетика существует вероятность возникновения нежелательной летальной реакции. Решение проблемы преждевременного и увеличенного высвобождения действующего вещества является важным вопросом для препаратов с замедленным высвобождением наркотического анальгетика. По результатам исследований было обнаружено, что Palladone(R), ранее известный препарат с замедленным высвобождением наркотического анальгетика гидроморфона, вызывает преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества в результате повреждения препарата с замедленным высвобождением при совместном приеме со спиртом (см., например, непатентная литература 2). В связи с этим Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) обратилось с требованием об изъятии с рынка капсул с замедленным высвобождением Palladone(R) (см пресс-релиз FDA от 13 июля 2005). FDA также предупредило пациентов, что они могут подвергаться опасности возникновения смертельных последствий от совместного употребления Palladone(R) с алкогольными напитками. С учетом сказанного наблюдается потребность в спирто-резистентном препарате с замедленным высвобождением (фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением), содержащем наркотический анальгетик, такой как гидроморфон или оксикодон, в качестве основного фармацевтически активного ингредиента без возможного преждевременного и увеличенного высвобождения действующего вещества.

Перечень ссылок

Непатентная литература

Непатентная литература 1: Expert Opin. Pharmacother., 2010, 11 (7), 1207-1214

Непатентная литература 2: Drug Development and Industrial Pharmacy, 33: 1101-1111, 2007

Патентная литература

Патентная литература 1: Публикация японской патентной заявки № 2006/507216

Патентная литература 2: Публикация японской патентной заявки № 2004/518676

Патентная литература 3: Международная публикация № WO 2011-102504

Сущность изобретения

Техническая задача

Задачей настоящего изобретения является получение фармацевтической композиции с замедленным высвобождением для перорального введения, содержащей гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона в качестве основного фармацевтически активного ингредиента, позволяющей избежать преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества из лекарственного препарата, вызванного механическим напряжением и присутствием алкоголя, надежно проявляющей свой основной фармакологический эффект при пероральном введении один или два раза в день и обладающей превосходной стабильностью.

Решение технической задачи

Авторы настоящего изобретения провели кропотливые исследования пероральных фармацевтических композиций с замедленным высвобождением, содержащих в качестве основного фармацевтически активного ингредиента гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона. В результате авторы настоящего изобретения

обнаружили, что фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, содержащая (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (далее сокращенно упоминаемый также как НРМСАС) со средним размером (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) производное

5 целлюлозы и (D) сахарид, может устранить преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества лекарственного препарата в присутствии спирта и удовлетворяет свойствам пролонгированного растворения. Авторы настоящего изобретения нашли способ получения лекарственного препарата, позволяющего избежать образование сопутствующего вещества, получаемого в результате зависящего

10 от времени разложения гидрохлорида гидроморфона в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением при хранении фармацевтической композиции с замедленным высвобождением. На основании этих данных было осуществлено настоящее изобретение.

В частности, настоящее изобретение относится к следующим пунктам (1)-(24):

15 (1) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, содержащая (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы со средним размером (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

20 относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 11/3 до 3/11.

(2) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с пунктом (1), где компонент (В) имеет средний размер (D_{50}), равный 20 мкм или меньше.

25 (3) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с пунктом (1), где компонент (В) имеет средний размер (D_{50}), равный 10 мкм или меньше, и (D_{90}), равный 20 мкм или меньше.

(4) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(3), где содержание компонента (В) в композиции составляет от 5 до 75% по массе.

30 (5) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(3), где содержание компонента (В) в композиции составляет от 10 до 60% по массе.

35 (6) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(5), где содержание компонента (А) в композиции составляет от 0,3 до 30% по массе в отношении свободной формы гидрохлорида гидроморфона или в отношении безводной формы гидрата гидрохлорида оксикодона.

(7) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(6), где содержание компонента (С) в композиции составляет от 5 до 75% по массе.

40 (8) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(6), где содержание компонента (С) в композиции составляет от 10 до 60% по массе.

45 (9) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(8), где относительное содержание компонента (С) и компонента (В) в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 7/7.

(10) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(9), где гидроксипропилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, имеющую вязкость, равную от 150 до 400 мПа·с или от

1000 до 4000 мПа·с.

(11) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(10), где компонент (D) в композиции является лактозой или сахарным спиртом.

(12) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с пунктом (11), где сахарный спирт представляет собой маннит, ксилит или эритрит.

(13) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), где композиция представлена в виде таблетки.

(14) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 1/3 до 3/11,

фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают путем осуществления следующей стадии:

(стадия): смешивание компонентов (A), (B), (C) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(15) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 1/3 до 3/11,

фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают путем осуществления следующих двух стадий:

(стадия 1): смешивание компонентов (A), (B), (C) и (D) и вспомогательного вещества с последующим сухим гранулированием для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул, полученных на (стадии 1), и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(16) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 1/3 до 3/11,

фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают путем осуществления следующих двух стадий:

(стадия 1): смешивание компонентов (B), (C) и (D) для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул (гранулированный продукт), полученных на (стадии 1), компонентов (A) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(17) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (14)-(16), где вспомогательным веществом является смазывающее вещество.

(18) Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением в соответствии с пунктом (17), где смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия или стеарат магния.

(19) Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 11/3 до 3/11,

способ получения, включающий следующую стадию:

(стадия): смешивание компонентов (A), (B), (C) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(20) Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 11/3 до 3/11,

способ получения, включающий следующие две стадии:

(стадия 1): смешивание компонентов (A), (B), (C) и (D) и вспомогательного вещества с последующим сухим гранулированием для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул, полученных на (стадии 1), и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(21) Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в соответствии с любым из пунктов (1)-(12), которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (A) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (B) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (C) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в композиции, (C)/(B), составляет от 11/3 до 3/11,

способ получения, включающий следующие две стадии:

(стадия 1): смешивание компонентов (B), (C) и (D) для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул (гранулированный продукт), полученных на (стадии 1), компонентов (A) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

(22) Способ получения в соответствии с любым из (19)-(21), где вспомогательным веществом является смазывающее вещество.

(23) Способ получения в соответствии с (22), где смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия или стеарат магния.

(24) Способ получения в соответствии с любым из (19)-(23), где способ представляет собой способ предотвращения увеличения количества сопутствующего вещества.

Положительные эффекты изобретения

Настоящее изобретение может предоставить пероральную фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением, содержащую гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона в качестве основного фармацевтически активного ингредиента. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению обладает подходящей силой действия таблетки, которая предотвращает преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества, возникающее в кислотном растворе при механической нагрузке и в присутствии спирта, и обладает подходящими свойствами растворения в нейтральном растворе. Таким образом, фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению является эффективной для поддержания пролонгированного растворения (высвобождения) содержащегося в ней гидрохлорида гидроморфона или гидрата гидрохлорида оксикодона, начиная от двенадцатиперстной кишки, далее через тонкую кишку до нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Кроме того, использование способа получения по настоящему изобретению может предотвратить увеличение сопутствующего вещества и может обеспечить содержащую гидроморфон или оксикодон фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением, обладающую превосходной стабильностью.

Краткое описание рисунков

[Фигура 1] На фигуре 1 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (A) из каждого твердого препарата композиций 4 и 5, полученных в примере 2, в каждой аналитической среде.

[Фигура 2] На фигуре 2 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (A) из каждого твердого препарата (таблеток) композиций 6 и 7, полученных в примере 3, в аналитической среде с добавлением и без добавления спирта.

[Фигура 3] На фигуре 3 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (A) из каждого твердого препарата (таблетки) композиций 8, 9 и 10, полученных в примере 4, в аналитической среде (pH 6,8, 900 мл, 37°C, скорость вращения лопастной мешалки 50 об/мин).

[Фигура 4] На фигуре 4 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (A) из твердого препарата композиции 11, полученной в примере 5, в каждой аналитической среде.

[Фигура 5] На фигуре 5 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (A) из твердого препарата (таблетка)

композиции 12, полученной в примере 6, в аналитической среде с добавлением и без добавления спирта.

[Фигура 6] На фигуре 6 представлена диаграмма, показывающая зависящее от времени растворение лекарственного вещества (А) из каждой таблетки композиций 11 (плоская таблетка) и 13 (покрытая оболочкой таблетка), полученных в примере 7, в каждой аналитической среде.

Описание вариантов осуществления

Далее настоящее изобретение описано более подробно.

В настоящем изобретении "кислотный раствор" означает кислотную испытательную среду растворения, используемую для оценки свойств растворения в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, таком как желудок. Неограничивающие примеры кислотных сред для испытания на растворимость могут включать: 1-ю испытательную среду растворения JP, описанную в Японской Фармакопее; и 0,1 н. соляную кислоту USP, то есть, 0,01 н. соляную кислоту и жидкость, имитирующую желудочный сок без ферментов, описанную в Фармакопее Соединенных Штатов.

В настоящем изобретении "нейтральный раствор" означает нейтральную среду для испытания на растворимость, используемую для оценки свойств растворения лекарственного вещества в тонком кишечнике, толстом кишечнике или тому подобное. Неограничивающие примеры нейтральной среды для исследования растворения могут включать испытательную среду растворения (pH 6,8), такую как 2-ю испытательную среду растворения JP и фосфатный буфер (pH 6,8), описанные в Японской фармакопее; фосфатный буфер USP (pH 6,8) и жидкость, имитирующая желудочный сок без ферментов, описанную в фармакопее Соединенных Штатов; и раствор фосфатного буфера (pH 6,8), описанный в Европейской фармакопее.

Вышеуказанную испытательную среду растворения получали с помощью методов, описанных в соответствующей фармакопее или подобное каждой страны. В случае, когда используемой испытательной средой растворения является буферный раствор, изменение pH среды для испытаний предпочтительно находится в пределах $\pm 0,05$ показателя pH, определенного для каждой среды растворения.

Примеры способа с использованием лопастной мешалки с применением кислотной среды растворения для оценки свойств растворения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта может включать способ, в котором исследование на растворение проводят с помощью лопастной мешалки со скоростью вращения 50 об/мин и 200 об/мин при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в течение 2 часов в 0,1 н. соляной кислоте (900 мл). Как описано выше, гидроморфон или оксикодон в препарате имеют проблему преждевременного и увеличенного высвобождения лекарственного вещества, в случае, когда препарат разрушается при механическом напряжении в результате нахождения пищи в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта, двигательной активности желудочно-кишечного тракта и так далее. Соотношение средних выраженных в процентах растворения (значение при скорости вращения 200 об/мин в способе с использованием лопастной мешалки/значение при скорости вращения 50 об/мин в способе с использованием лопастной мешалки) гидроморфона составляет предпочтительно 2,0 или меньше, более предпочтительно, 1 или меньше 5, после 2-часового исследования растворения в кислотной среде.

Примеры способа с использованием лопастной мешалки с применением нейтральной среды растворения для оценки свойств растворения в нейтральной зоне фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему

изобретению могут включать способ, в котором исследование растворения проводят способом с использованием лопастной мешалки при скорости вращения 50 об/мин при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в фосфатном буфере (pH 6,8; 900 мл). Средняя выраженная в процентах степень растворения гидроморфона или оксикодона в испытательной среде растворения соответствует, предпочтительно, степени растворения, превышающей 85% в течение 24 часов после начала испытания на растворение. Кроме того, фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением более предпочтительно демонстрирует среднюю выраженную в процентах степень растворения гидроморфона или оксикодона равную 50% или меньше в течение 2 часов после начала испытания на растворимость, и более чем 85% в течение 24 часов после начала испытания на растворение.

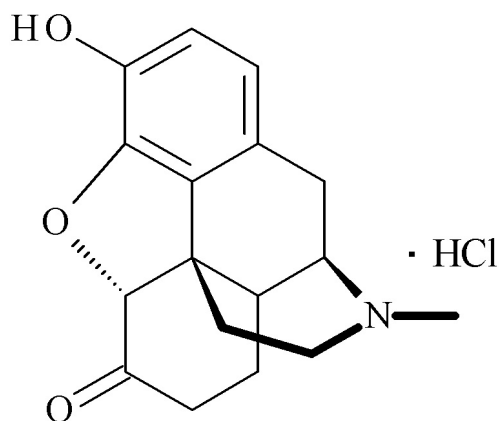
Исследование растворения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению в присутствии спирта выполняли в соответствии со способом с использованием лопастной мешалки с использованием кислотной среды растворения, содержащий 40% этанол. Что касается растворения гидроморфона или оксикодона в кислотной среде растворения, содержащей 40% этанол, то разница от средней выраженной в процентах степени растворения гидроморфона или оксикодона в соответствующей кислотной среде растворения, свободной от этанола, может составлять 25% или меньше, и составляет, предпочтительно, 20% или меньше, более предпочтительно, 15% или меньше. Кроме того, соотношение средних выраженных в процентах степеней растворения (кислотная среда растворения, содержащая 40% этанол/кислотная среда растворения) гидроморфона или оксикодона равно, предпочтительно, 2,0 или менее, более предпочтительно 1,5 или менее, в среде для исследования растворения через 2 ч.

Концентрация лекарственного вещества в растворе может быть измерена с применением условий (среда для испытаний, скорость встряхивания и время измерения), показанных в описанных ниже примерах. В испытании на растворение концентрация гидроморфона или оксикодона в среде для исследования растворения может быть рассчитана с использованием метода ВЭЖХ или тому подобное, для вычисления средней выраженной в процентах степени растворения и времени растворения гидроморфона или оксикодона из твердого препарата.

Используемый в настоящем документе термин «средняя выраженная в процентах степень растворения» относится к средней величине выраженных в процентах значений степени растворения, полученных для, по меньшей мере, 2, предпочтительно, 6, более предпочтительно, 12 образцов твердых препаратов для каждого типа твердого препарата.

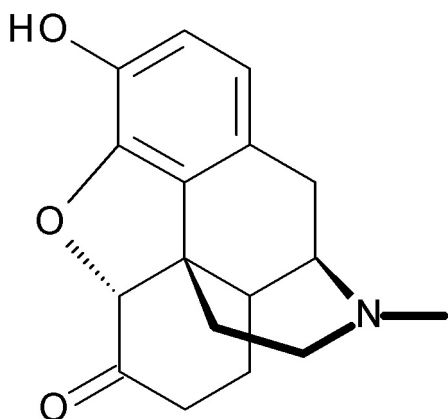
Гидрохлорид гидроморфона, который используется в качестве "компонента (А)", в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой соединение, представленное следующей формулой (I):

[формула 1]



(I)

Его свободная форма (свободное основание) является гидроморфоном (INN), представленным следующей формулой (Ia):
[формула 2]

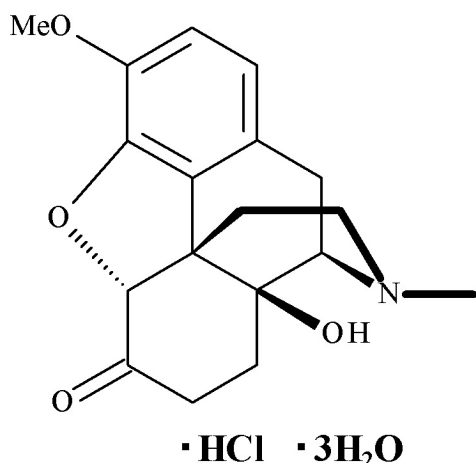


(Ia)

который также называют дигидроморфином. Систематическое название по IUPAC: 17-метил-3-гидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он. Гидроморфон является производным морфина, и это соединение классифицируется как наркотический анальгетик для невропатической боли, действующий на опиоидные рецепторы μ.

Гидрат гидрохлорида оксикодона, который используется в качестве "компонента (А)" в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой гидрохлорид оксикодона (INN) или гидрат гидрохлорида оксикодона (Jap; Японская фармакопея), и он представлен следующей формулой (II):

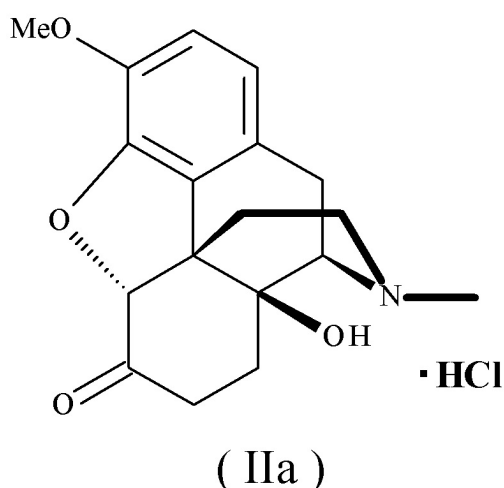
[формула 3]



(II)

Его химическое название представляет собой (5R)-4,5-эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-он моногидрохлорид тригидрат. Это соединение, как и в случае морфина, классифицируется как наркотический анальгетик для лечения невропатической боли, действующий на опиоидные рецепторы μ .

Его безводная форма представлена следующей формулой (IIa):
[формула 4]



"Ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS) (B)" в соответствии с настоящим изобретением известен в качестве полимерной основы, проявляющей свойства pH-зависимого растворения, используемого в области фармацевтики. pH-зависимые полимерные основы могут быть классифицированы как основы энтеросолюбильного покрытия и основы, растворимые в желудке. В настоящем изобретении основа энтеросолюбильного покрытия предпочтительна для функционирования в препарате с замедленным высвобождением, поскольку основа энтеросолюбильного покрытия плохо растворима в среде с показателем pH, таким как в желудке, и постепенно растворяется в среде с нейтральным показателем pH, таким как, например, в тонком или толстом кишечнике.

"HPMCAS (B)" в соответствии с настоящим изобретением, можно приобрести, например, у компании Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., в виде ACOAT (торговое наименование). В зависимости от свойств pH растворения или размера частиц, доступными являются типы HPMCAS (B), такие как: LF, MF, HF, LG, MG и HG. HPMCAS

типа LF является предпочтительным ($pH \geq 5,5$; в соответствии со сборником стандартов Вспомогательные вещества в фармакопее Японии).

Размер частиц НРМСАС (В) по настоящему изобретению D_{50} равен 40 мкм или меньше, предпочтительно, D_{50} равен 20 мкм или меньше, более предпочтительно, D_{50} равен 10 мкм или меньше, исходя из его среднего размера частиц (средний размер). Кроме того, 90% совокупный размер частиц D_{90} , при котором совокупная фракция составляет 90%, равен предпочтительно 20 мкм или меньше. При использовании НРМСАС количество добавляемой НРМСАС предпочтительно составляет от 5 до 75% по массе, более предпочтительно от 10 до 60% по массе композиции.

"Гидроксипропилцеллюлоза (НРС) (С)", которая может быть использована в настоящем изобретении, является коммерчески доступной. Согласно, например, каталогу Nippon Soda Co., Ltd., можно приобрести два типа частиц, отличающихся по размеру: общий продукт (сетчатый фильтр с размером ячейки 40-меш с выходом продукта 99%, 400 мкм или меньше) и мелкий порошок (сетчатый фильтр с размером ячейки 100 меш с выходом продукта 99%, 150 микрон или меньше). Общий продукт соответствует влажному гранулированию, в то время как тонкий порошок подходит для прямого прессования или сухого гранулирования. Доступные типы вязкости НРС [значения вязкости (мПа·с) при концентрации НРС 2% и 20°C] для каждого размера частиц соответствуют SSL (от 2,0 до 2,9), SL (от 3,0 до 5,9), L (от 6,0 до 10), М (от 150 до 400) и Н (от 1000 до 4000) в порядке возрастания вязкости.

"Гидроксипропилцеллюлоза (далее также сокращенно НРС) (С)", предпочтительно, имеет размер частиц, соответствующий мелкому порошку (сетчатый фильтр с размером ячейки 100-меш с выходом продукта 99%, 150 мкм или меньше) и вязкость, соответствующую типу М (от 150 до 400 мПа·с) или Н (от 1000 до 4000 мПа·с). Кроме того, по настоящему изобретению НРС может быть использована в качестве связующего для фармацевтической композиции с замедленным высвобождением. При использовании НРС в качестве связующего эта НРС, как правило, растворяется в воде или органическом растворителе, таком как спирт, и используется в качестве раствора. В этом случае размер частиц, соответствующий общему продукту, является приемлемым для гидроксипропилцеллюлозы, и ее вязкость, предпочтительно, равна вязкости, соответствующей типу L (от 6,0 до 10,0), SL (от 3,0 до 5,9) и SSL (от 2,0 до 2,9), более предпочтительно, типу SL (от 3,0 до 5,9).

"Сахарид (D)" в соответствии с настоящим изобретением представляет собой, предпочтительно, лактозу или сахарный спирт.

Лактоза по настоящему изобретению включает все гидраты лактозы и ангидриды лактозы. Гидрат лактозы является предпочтительным. Сахарным спиртом является, предпочтительно, маннит, ксилит и эритрит, особенно предпочтительно, маннит.

Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением, содержащую (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) НРМСАС, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу (НРС), и (D) сахарид, где относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 11/3 до 3/11. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может дополнительно содержать наполнитель, разрыхлитель, связующее вещество, оживающее вещество, смазывающее вещество, краситель, полирующее (глянцуемое) средство и т.д., при условии, что эффекты настоящего изобретения не

ослабляются.

Примеры наполнителя в соответствии с настоящим изобретением включают: производные сахара, такие как лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и сорбит; производные крахмала, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, желатинизированный крахмал, декстрин, карбоксиметилкрахмал и натрий карбоксиметилкрахмал; прежелатинизированный крахмал; производные целлюлозы, такие как кристаллическая целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения, гидроксипропилметилцеллюлоза, кармеллоза, кальций кармеллоза, кроскармеллоза и натрий кроскармеллоза; гуммиарабик; декстран; пуллулан; кремниевые производные, такие как легкая безводная кремниевая кислота, силикат кальция, гидрат кремниевой кислоты, синтетический силикат алюминия и алюинометасиликат магния; фосфатные производные, такие как дикальций фосфат; хлоридные производные, такие как хлорид натрия; карбонатные производные, такие как карбонат кальция; сульфатные производные, такие как сульфат кальция; и их смеси.

Примеры разрыхляющего вещества в соответствии с настоящим изобретением включают адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, желатинизированный крахмал, натрий карбоксиметилкрахмал, водный диоксид кремния, цитрат кальция, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, стеарат кальция, кукурузный крахмал, порошкообразный трагакант, картофельный крахмал, гидроксипропилкрахмал, прежелатинизированный крахмал, фумарат мононатрия, безводную лимонную кислоту и дигидрогенфосфат кальция.

Примеры связующего вещества в соответствии с настоящим изобретением включают порошкообразный мальтозный сироп, гуммиарабик, порошкообразную аравийскую камедь, альгинат натрия, альгинатный эфир пропиленгликоля, порошкообразный гидролизированный желатин, гидролизированный крахмал-легкая безводная кремниевая кислота, фруктозу, водный диоксид кремния, порошкообразный агар, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, пшеничную муку, пшеничный крахмал, рисовую муку, рисовый крахмал, поливинилацетатную смолу, фталат ацетата целлюлозы, диоктил натрий сульфосукцинат, аминокислоты дигидроксиалюминия, тартрат калия-натрия, воду, сложный эфир сахарозы и жирной кислоты, очищенный желатин, желатин, D-сорбит, декстрин, крахмал, кукурузный крахмал, трагакант, порошкообразный трагакант, концентрированный глицерин, картофельный крахмал, гидроксипропил крахмал, сополимеры винилпирролидона и винилацетата, пиперонилбутоксид, глюкозу, прежелатинизированный крахмал, пуллулан, поливиниловый спирт (полностью омыленный продукт), поливиниловый спирт (частично омыленный продукт), полифосфат натрия, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу.

Примеры оживляющего вещества в соответствии с настоящим изобретением могут включать в себя водный диоксид кремния, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия, оксид титана, стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, третичный фосфат кальция, тальк, кукурузный крахмал и алюинометасиликат магния.

Примеры смазывающего вещества в соответствии с настоящим изобретением включают какао-масло, карнаубский воск, водный диоксид кремния, сухой гель гидрокси алюминия, эфир глицерина и жирной кислоты, силикат магния, легкую безводную кремниевую кислоту, гидрогенизированное масло, синтетический силикат алюминия, белый пчелиный воск, оксид магния, тартрат натрия-калия, сложный эфир

сахарозы и жирной кислоты, стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат магния, стеариловый спирт, полиоксил 40 стеарат, цетанол, соевое гидрогенизированное масло, желатин, тальк, карбонат магния, осажденный карбонат кальция, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, стеарил фумарат натрия, пчелиный воск, метасиликат алюминат магния, лаурат натрия и сульфат магния.

Примеры основ покрытия в соответствии с настоящим изобретением включают основы для сахарного покрытия, основы для водорастворимого пленочного покрытия, основы для растворимого в кишечнике пленочного покрытия, основы для пленочного покрытия замедленного высвобождения. Сахарозу используют в качестве основы для сахарного покрытия. Альтернативно, одна или две, или более основ для сахарного покрытия, выбранные из талька, осажденного карбоната кальция, фосфата кальция, сульфата кальция, желатина, гуммиарабика, поливинилпирролидона, пуллулана и т.д., могут быть использованы по отдельности или в сочетании. Примеры основ пленочного водорастворимого покрытия включают: производные целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, метилгидроксиэтилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза; синтетические полимеры, такие как поливинилацетальдиэтиламиноацетат, сополимеры aminoalkила и метакрилата, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и сополимеры поливинилового спирта; и полисахариды, такие как пуллулан. Примеры основ растворимых в кишечнике пленочных покрытий включают: производные целлюлозы, такие как фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза и фталат ацетата целлюлозы; производные акриловой кислоты, такие как сополимер метакриловой кислоты L, сополимер метакриловой кислоты LD и сополимер метакриловой кислоты S; и натуральные продукты, такие как шеллак. Примеры основ пленочного покрытия с замедленным высвобождением включают: производные целлюлозы, такие как этилцеллюлоза; и производные акриловой кислоты, такие как сополимер aminoalkила и метакрилата RS, и эмульсии сополимера этилакрилата и метилметакрилата. Две или более этих основ пленочного покрытия могут быть смешаны в соответствующей пропорции для использования. При необходимости фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может дополнительно содержать соответствующие фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, такие как пластификаторы, наполнители, смазывающие вещества, маскирующие вещества, красители и антисептики.

Примеры красящего вещества в соответствии с настоящим изобретением могут включать желтый полутораоксид железа, полутораоксид железа, оксид титана, оранжевую эссенцию, коричневый оксид железа, β -каротин, черный оксид железа, пищевой синий № 1, пищевой синий № 2, пищевой красный № 2, пищевой красный № 3, пищевой красный № 102, пищевой желтый № 4 и пищевой желтый № 5.

Примеры полирующего (глянцующего) вещества в соответствии с настоящим изобретением, включают карнаубский воск, гидрогенизированное масло и поливинилацетатную смолу, белый пчелиный воск, оксид титана, стеариновую кислоту, стеарат кальция, стеарат полиоксила 40, стеарат магния, очищенный шеллак, смесь очищенный парафин/карнаубский воск, цетанол, тальк, цветную металлическую фольгу, белый шеллак, парафин, повидон, макрогол 1500, макрогол 4000, макрогол 6000, пчелиный воск, моностеарат глицерина и природную смолу.

К лекарственной форме фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению не предъявляются какие-либо конкретные

ограничивающие требования в тех рамках, пока ее твердый препарат может быть перорально введен субъекту. Тем не менее, таблетка или гранулы являются предпочтительными, а таблетка является более предпочтительной лекарственной формой.

5 Далее описан еще один вариант осуществления настоящего изобретения.

Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению представляет собой фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением, содержащую (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), имеющий
10 средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу (HPC) и (D) сахарид, где относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 11/3 до 3/11, фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением, которую получают путем смешивания этих компонентов и, необязательно, вспомогательного вещества, с последующим формованием.

15 Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может быть получена: смешиванием компонентов (А), (В), (С) и (D) и дополнительного вспомогательного вещества с последующим формованием; смешиванием компонентов (А), (В), (С) и (D) и дополнительного вспомогательного вещества с последующим сухим гранулированием для получения гранул
20 (гранулированный продукт) и формованием полученных гранул (гранулированный продукт) с получением таблеток; или получения гранул (гранулированный продукт) из компонентов (В), (С) и (D) с добавлением компонентов (А) и (D) и вспомогательного вещества к гранулам (гранулированный продукт) и их смешивания с последующим формованием. Для формования, предпочтительно, в смешиваемые порошки или гранулы
25 добавляют смазывающее вещество в виде вспомогательного вещества, и смешивают с ними с последующим прессованием. В этом случае, смазывающее вещество, предпочтительно, представляет собой стеарилфумарат натрия или стеарат магния. Настоящее изобретение также охватывает покрытую оболочкой форму препарата, полученного путем смешивания компонентов (А), (В), (С) и (D) и дополнительного
30 вспомогательного вещества с последующим формованием. В покрытии может быть использован компонент, содержащий компонент (В).

Содержание компонента (А) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, предпочтительно, составляет от 0,3 до 30% по массе "гидрохлорида гидроморфона" в отношении свободной формы
35 гидроморфона (Ia) или от 0,3 до 30% по массе "гидрата гидрохлорида оксикодона" в отношении безводной формы гидрохлорида оксикодона (IIa).

Предпочтительной формой "HPMCAS", используемой в качестве компонента (В) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, является описанная выше форма. Типом HPMCAS, предпочтительно,
40 является HF, MF или LF, более предпочтительно, LF.

HPMCAS, используемый в качестве компонента (В) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, демонстрирует средний размер частиц (D_{50}), составляющий 40 мкм или меньше, и, предпочтительно, имеет D_{50} ,
45 составляющий от 20 мкм или меньше, более предпочтительно, D_{50} , составляющий 10 мкм или меньше. Кроме того, его 90% совокупный размер частиц D_{90} , при котором совокупная фракция частиц составляет 90%, предпочтительно, равен 20 мкм или меньше.

В настоящем описании термин " D_{50} " относится к размеру частиц, соответствующему

среднему значению интегральной кривой распределения, определяемой с помощью лазерного дифракционного типа счетчика HELOS (Japan Laser Corp.), т.е. средний размер. Кроме того, в настоящем описании, термин "D₉₀" относится к размеру частиц,

соответствующему 90% интегральной кривой распределения, определяемой с использованием HELOS. Например, D₉₀, равный 20 мкм означает, что 90% оцениваемых порошков имеют размер частиц 20 мкм или меньше, а оставшиеся 10% имеют размер частиц больше, чем 20 мкм.

Содержание компонента (B) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению соответствует, предпочтительно, от 5 до 75% по массе, более предпочтительно, от 10 до 60% по массе.

"Гидроксипропилцеллюлоза (HPC)", используемая в качестве компонента (C) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, представляет собой, предпочтительно мелкий порошок (сетчатый фильтр с размером ячейки 100-меш с выходом продукта 99%) или типа M (вязкость: от 150 до 400 мПа·с) или H (вязкость: от 1000 до 4000 мПа·с).

Содержание компонента (C) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению составляет, предпочтительно, от 5 до 75% по массе, более предпочтительно, от 10 до 60% по массе.

Относительное содержание компонента (C) и компонента (B) по массе в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, (C)/(B), составляет от 11/3 до 3/11 и, предпочтительно, составляет от 10/4 до 7/7, более предпочтительно, составляет от 10/4 до 8/6.

Для препаратов в соответствии с настоящим изобретением могут быть использованы обычные виды упаковок, доступные для медицинского применения. В частности, примеры упаковки включают пластмассовые бутылки, сосуды и РТР упаковки. Упаковочная форма может быть использована в сочетании с влагопоглощающим или восстановительным веществом. Примеры влагопоглощающего вещества могут включать синтетический цеолит (Shin-Etsu Kasei Kogyo Co., Ltd.). Примеры восстановительного вещества могут включать Pharmakeep(R) (Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.).

Кроме того, в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, HPC используется в качестве компонента (C) и может также быть использована в качестве связующего вещества. HPC, используемая в качестве связующего вещества, может представлять собой мелкий порошок или обычный продукт и не имеет ограничений по вязкости при условии, что она может быть использована в качестве связующего вещества. Предпочтительной является тип L (от 6,0 до 10,0 мПа·с), SL (от 3,0 до 5,9 мПа·с), SSL (от 2,0 до 2,9 мПа·с) или тому подобное, а тип SL является более предпочтительным.

"Сахарид", используемый в качестве компонента (D) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, представляет собой, предпочтительно, лактозу или сахарный спирт. Лактоза может представлять собой гидрат лактозы и ангидрид лактозы, и, предпочтительно, представляет собой гидрат лактозы. Сахарный спирт представляет собой, предпочтительно, маннит, ксилит или эритрит, более предпочтительно, маннит.

Содержание компонента (D) в фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению составляет, предпочтительно, от 2 до 40% по массе.

Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может дополнительно содержать наполнитель, разрыхляющее вещество,

связующее вещество, ожижающее вещество, смазывающее вещество, краситель и полирующее (глянцующее) вещество и т.д., при условии, что эффекты настоящего изобретения не ослабнут.

(Способ А) и (способ В), описанные ниже, могут быть приняты в качестве способов получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению. Эти способы описаны ниже.

(Способ А)

Используемый способ получения представляет собой способ прямого прессования, который включает смешивание компонентов от (А) до (D) с последующим формованием, или метод, который включает перемешивание компонентов от (А) до (D) с последующим сухим гранулированием и последующим формованием. Смешивание, гранулирование и формование могут быть выполнены методом, хорошо известным в данной области техники. Для формования, предпочтительно, смазывающее вещество смешивают в качестве вспомогательного вещества со смешиваемыми порошками или гранулами с последующим формованием путем прессования. В этом случае смазывающее вещество представляет собой, предпочтительно, стеарилфумарат натрия или стеарат магния. Может быть распылен с помощью пульверизатора и использован компонент (А).

Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может быть покрыта оболочкой. Покрытая оболочкой фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может быть получена путем распыления раствора для нанесения покрытия на формованные таблетки. Покрытие может быть выполнено способом, хорошо известным в данной области техники. Когда препарат по настоящему изобретению содержит дополнительные вспомогательные вещества, эти вспомогательные вещества могут быть добавлены на любой стадии смешивания, гранулирования, прессования и нанесения покрытия.

(Способ В)

Другой пример предпочтительного способа получения препарата по настоящему изобретению может включать способ получения В, заключающийся в осуществлении следующих двух стадий, (стадия 1) и (стадия 2):

(стадия 1): смешивание компонентов (В), (С) и (D) с последующим влажным гранулированием для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): добавление компонентов (А) и (D) и вспомогательного вещества к гранулам (гранулированный продукт), полученным на (стадии 1), и их смешивание с последующим формованием с получением таблетки. Компонент (А) может быть распылен с помощью пульверизатора и использован.

В этом контексте смешивание, влажное гранулирование и формование могут быть выполнены с использованием способа, хорошо известного в данной области техники. Для формования, предпочтительно, смазывающее вещество добавляют в качестве вспомогательного вещества к гранулам и перемешивают с ними с последующим формованием путем прессования. В этом случае смазывающее вещество представляет собой, предпочтительно, стеарилфумарат натрия или стеарат магния. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может быть покрыта оболочкой. Покрытая оболочкой фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению может быть получена путем распыления раствора для нанесения покрытия на формованные таблетки. Покрытие может быть выполнено с использованием способа, хорошо известного в данной области техники. Когда фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению содержит дополнительные вспомогательные вещества, эти

вспомогательные вещества могут быть добавлены на любой стадии смешивания, гранулирования, прессования и нанесения покрытия.

Далее, описан обычно используемый способ мокрого гранулирования (гранулирование в псевдооживленном слое) (способ С) в качестве контрольного способа для сравнения со способом получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению.

Компоненты от (В) от (D) добавляют к компоненту (А) и смешивают с ним, и далее методом мокрого гранулирования (гранулирование в псевдооживленном слое) получают гранулы (гранулированный продукт). Гранулы (гранулированный продукт), полученные таким образом, смешивают со смазывающим веществом в качестве вспомогательного вещества с последующим формованием. Компонент (А) может быть распылен с помощью пульверизатора и использован. Смешивание, гранулирование и формование могут быть выполнены с использованием способа, хорошо известного в данной области техники.

В результате оценки стабильности при хранении каждого из этих препаратов, получаемых посредством этих технологических процессов (способ А), (способ В) и (способ С), препарат, получаемый с использованием (способа С) в результате разложения гидрохлорида гидроморфона, образует сопутствующее вещество в большей степени, чем оно образуется в препарате, полученном с использованием (способа А) или (способа В). С другой стороны, наблюдали незначительное увеличение сопутствующего вещества в препаратах гидрохлорида гидроморфона или гидрата гидрохлорида оксикодона, полученных в (способе А) и (способе В). Таким образом, способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по настоящему изобретению представляет собой, предпочтительно, (способ А) или (В способ), особенно предпочтительно, (способ В). В этом отношении (способ В) является особенно предпочтительным, так как гранулированная смесь компонентов повышает текучесть порошка и приводит к незначительным изменениям массы таблетки. Кроме того, этот способ В также является предпочтительным, потому что наркотический компонент (А) обрабатывается только на (стадии 2); таким образом, не требуется контроль за наркотическим средством в течение всего процесса производства.

На форму препарата по настоящему изобретению не накладываются специальные ограничения. Тем не менее, предпочтительной является линзообразная, дискообразная, круглая, овальная, миндалевидная, каплеобразная или многоугольная форма (треугольник или ромб).

Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению, которая содержит компоненты от (А) до (D) и твердую композицию, полученную (способом А) или (способом В), обладает подходящей прочностью, чтобы устранить преждевременное и увеличенное высвобождение действующего вещества компонента (А) в качестве основного фармацевтически активного ингредиента из твердой композиции при любых условиях (в кислом растворе, при механической нагрузке и в присутствии спирта), и обладает подходящими свойствами растворения в растворе. Таким образом, фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по настоящему изобретению эффективна для обеспечения длительного растворения гидроморфона или оксикодона компонента (А), содержащегося в ней в качестве основного фармацевтически активного ингредиента, начиная из двенадцатиперстной кишки, далее через тонкую кишку в нижний отдел желудочно-кишечного тракта.

ПРИМЕРЫ

Далее настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на примеры. При

этом настоящее изобретение никаким образом не ограничивается этими примерами.

В примерах используются следующие сокращения:

"HPC-SL": гидроксипропилцеллюлоза типа SL (производство Nippon Soda Co., Ltd.)

"HPC-H": гидроксипропилцеллюлоза типа H (производство Nippon Soda Co., Ltd.)

5 "HPMCAS-LF": ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы типа LF (производство Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

Исследования на способность к растворению в кислотном или нейтральном растворе проводили следующим образом:

(Исследование растворения в кислотном растворе)

10 Исследование растворения выполняли способом с использованием лопастной мешалки при скорости вращения, равной 50 об/мин, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1-й испытательной среде растворения JP (900 мл). Измеряли зависимое от времени растворение лекарственного вещества из каждой твердой композиции в среду растворения, и вычисляли среднее, выраженное в процентах растворения лекарственного вещества.

15 (Исследование растворения в нейтральном растворе)

Исследование растворения выполняли способом с использованием лопастной мешалки при скорости вращения, равной 50 об/мин, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ во 2-й испытательной среде растворения JP (900 мл). Измеряли зависимое от времени растворение лекарственного вещества из каждой твердой композиции в среду растворения, и вычисляли среднее, выраженное в процентах растворения лекарственного вещества.

(Исследование растворения в растворе с pH 4,0)

20 Исследование растворения выполняли способом с использованием лопастной мешалки при скорости вращения, равной 50 об/мин, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в ацетатном буфере с pH 4,0 (900 мл). Измеряли зависимое от времени растворение лекарственного вещества из каждой твердой композиции в среду растворения, и вычисляли среднее, выраженное в процентах растворения лекарственного вещества.

(Исследование растворения в кислотном растворе, содержащем 40% этанол)

30 Исследование растворения выполняли способом с использованием лопастной мешалки при скорости вращения, равной 50 об/мин, при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ в 1-й испытательной среде растворения JP, содержащей 40% этанол (900 мл). Измеряли зависимое от времени растворение лекарственного вещества из каждой твердой композиции в среду растворения, и вычисляли среднее, выраженное в процентах растворения лекарственного вещества.

(Количественные показатели условия исследования растворения)

35 Детектор: ультрафиолетовый абсорбциометр (рабочая длина волны: 280 нм)

Колонка: трубка из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 5 см, заполненная 5 мкм октадецилсилильным силикагелем для жидкостной хроматографии (YMC-Pack Pro C18, производство YMC Co., Ltd.)

Температура колонки: постоянная температура около 40°C

40 Подвижная фаза: смешанный раствор, содержащий раствор уксусной кислоты с додецилсульфатом натрия, и ацетонитрил (66/34)

Скорость потока: отрегулирована таким образом, чтобы время удержания гидроморфона составляло приблизительно 3 минут (5 мл/мин)

Вводимый объем: 100 мкл

45 Вводимый промывочный раствор: смешанный раствор метанол/вода (7/3)

Температура охладителя образцов: 20°C

(условие количественного определения сопутствующего вещества)

Детектор: ультрафиолетовый абсорбциометр (рабочая длина волны: 284 нм)

Колонка: трубка из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм и длиной 25 см, заполненная 5 мкм октадецилсилильным силикагелем для жидкостной хроматографии (Hypersil BDS C18, производство Thermo Fisher Scientific K.K.)

Температура колонки: комнатная температура

5 Подвижная фаза: смешанный раствор, включающий натрий додецилсульфат- и диэтиламинсодержащий раствор фосфорной кислоты (pH 3)/ацетонитрил/метанол (8/1/1)

Скорость потока: отрегулирована таким образом, чтобы время удержания гидроморфона составляло приблизительно 9 минут (приблизительно 0,9 мл/мин)

10 Вводимый объем: 100 мкл

Вводимый промывочный раствор: смешанный раствор, содержащий воду и ацетонитрил (1/1)

Температура охладителя образца: 20°C

(Пример 1) "Получение твердой композиции [(способ А), (способ В) и (способ С)] и
15 испытание на стабильность при хранении твердой композиции"

Скорость образования сопутствующего вещества оценивали с помощью теста на стабильность при хранении 2-мг таблеток с гидроморфоном, полученных "методом прямого прессования (способ А)", "методом полупрямого прессования (способ В)" и "методом гранулирования в псевдоожиженном слое (способ С)".

20 <Получение твердой композиции (таблица 1)>

Композиция 1 (способ А): Гидрохлорид гидроморфона, маннит, НРС-Н, НРС-SL, НРМСАС-LF и стеарилфумарат натрия смешивали и прессовали в таблетировочной машине для получения таблеток.

Композиция 2 (способ В): Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НРМСАС-LF гранулировали с
25 использованием гранулятора с кипящим слоем, затем сушили и регулировали размер для получения гранул. Гранулы смешивали с гидрохлоридом гидроморфона, маннитом и стеарилфумаратом натрия и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

Композиция 3 (способ С): Гидрохлорид гидроморфона, маннит, НРС-Н, НРС-SL и
30 НРМСАС-LF гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, затем сушили и регулировали размер для получения гранул. Гранулы смешивали со стеарилфумаратом натрия и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Испытание на стабильность при хранении твердой композиции>

35 Количественную оценку сопутствующего вещества выполняли вышеописанным способом. Результаты исследования на стабильность при хранении каждой композиции представлены в таблице 2.

Таблица 1				
Компоненты	Композиция (мг/таблетка)			
	Композиция 1 (способ А)	Композиция 2 (способ В)	Композиция 3 (способ С)	
Гидрохлорид гидроморфона (в свободной форме)	2,26 (2)	2,26 (2)	2,26 (2)	
D-Маннит	47,24	47,24	47,24	
НРС-Н	45	45	45	
НРС-SL	4,5	4,5	4,5	
НРМСАС-LF	45	45	45	
Стеарилфумарат натрия	6	6	6	
Всего	150	150	150	

Таблица 2			
Условие хранения/период хранения/упаковочно-упорочная система	Сопутствующее вещество (общее количество) (%)		
	Композиция 1 (способ А)	Композиция 2 (способ В)	Композиция 3 (способ С)
Первичные	0,45	0,42	0,50
40°C75%RH/2W/пластмассовая бутылка	N.T.	0,48	1,07
40°C75%RH/1M/пластмассовая бутылка	N.T.	0,40	2,35
60°C/2W/пластмассовая бутылка	0,55	0,93	3,58
N.T.: Не испытан			

<Результаты исследования>

В отношении стабильности таблетки, наблюдали значительное увеличение сопутствующего вещества в таблетках композиции 3 по сравнению с таблетками композиций 1 и 2.

(Пример 2) (Исследование растворения 2-мг и 24-мг содержащих гидроморфон таблеток, полученных методом полупрямого прессования (способ В), и тест на стабильность 2-мг таблетки)

<Получение твердой композиции (таблица 3)>

Композиции 4 и 5 "метод полупрямого прессования (способ В)": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НРМСAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрохлорид гидроморфона, маннит и стеарилфумарат натрия, перемешивали и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Исследование свойств растворения в каждой испытательной среде и исследование на стабильность при хранении>

Исследование растворения в каждой испытательной среде и количественное определение сопутствующего вещества выполняли вышеописанными способами. Результаты исследования растворения в каждой испытательной среде показаны на фигуре 1. Результаты исследования на стабильность при хранении представлены в таблице 4.

Таблица 3		
Компоненты	Композиция (мг/таблетка)	
	Композиция 4: 2-мг таблетка	Композиция 5: 24-мг таблетка
D-Маннит	27,75	41,63
НРС-Н	70	105
НРМСAS-LF	70	105
НРС-SL	6	9
D-Маннит	15,99	0
Гидрохлорид гидроморфона (в свободной форме)	2,26 (2)	27,07 (24)
Стеарилфумарат натрия	8	12
Всего	200	300

Таблица 4	
Результаты исследования на стабильность композиции 4 (2-мг таблетка)	
Условие хранения/период хранения/упаковочно-упорочная система	Сопутствующее вещество (общее количество) (%)
первичные	0,42
40°C75%RH/3M/пластмассовая бутылка	0,50
40°C75%RH/3M/сосуд	0,37

40°C75%RH/3M/PTP

0,54

<Результаты исследования>

Характер растворения композиций 4 и 5 из таблеток представлен профилями замедленного высвобождения при всех значениях pH. В испытании на стабильность таблеток композиции 4 не наблюдалось существенного увеличения количества сопутствующего вещества, и таблетки композиции 4 демонстрировали подходящую стабильность.

(Пример 3) (Влияние спирта на характер растворения гидрохлорида гидроморфона)

<Способ получения твердой композиции (таблица 5)>

Композиции 6 и 7 "метод полупрямого прессования (способ В)": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НPMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрохлорид гидроморфона, маннит и стеарилфумарат натрия, смешивали и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Исследование свойств растворения в испытательной среде с добавлением спирта и без добавления спирта>

Исследование растворения в испытательной среде с добавлением спирта выполняли вышеописанным способом. Результаты исследования растворения показаны на фигуре 2.

Таблица 5

Компоненты	Композиция (мг/таблетка)	
	Композиция 6: 6-мг таблетка	Композиция 7: 24-мг таблетка
D-Маннит	14	21
НРС-Н	82	123
НPMCAS-LF	58	87
НРС-SL	6	9
D-Маннит	25,23	20,93
Гидрохлорид гидроморфона (в свободной форме)	6,767 (6)	27,07 (24)
Стеарилфумарат натрия	8	12
Всего	200	300

<Результаты исследования>

Характеры растворения композиций 6 и 7 из таблеток существенно не различаются в присутствии и в отсутствие спирта, и представлены профилями с замедленным высвобождением.

(Пример 4) (соотношение между НРС и НPMCAS)

<Способ получения твердой композиции (таблица 6)>

Композиции 8, 9 и 10 "метод полупрямого прессования (способ Б)": маннит, НРС-Н, НРС-SL и НPMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрохлорид гидроморфона, маннит и стеарилфумарат натрия, смешивали и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Исследование свойств растворения в нейтральной испытательной среде и исследование на стабильность при хранении>

Результаты исследования растворения композиций 8, 9 и 10 показаны на фигуре 3.

Результаты исследования на стабильность при хранении представлены в таблице 7.

Таблица 6			
Компоненты	Композиция (мг/таблетка)		
	Композиция 8	Композиция 9	Композиция 10
	НРС:НPMCAS =11:3	НРС:НPMCAS =7:7	НРС:НPMCAS =3:11
Гидрохлорид гидроморфона (в свободной форме)	2,26 (2)	2,26 (2)	2,26 (2)
D-Маннит	43,744	43,744	43,744
НРС-Н	110	70	30
НРС-SL	6	6	6
НPMCAS-LF	30	70	110
Стеарилфумарат натрия	8	8	8
Всего	200	200	200

Таблица 7			
Результаты исследования стабильности композиций 8, 9 и 10			
Условие хранения/период хранения/упаковочно- укупорочная система	Сопутствующее вещество (общее количество) (%)		
	Композиция 8	Композиция 9	Композиция 10
Первичные	0,37	0,26	0,38
60°C/2W/пластмассовая бутылка *	0,34	0,27	0,34

*: В присутствии восстановителя

<Результаты исследования>

Характер растворения из таблеток композиций 8, 9 и 10 представлены профилями с замедленным высвобождением. В исследовании на стабильность не наблюдалось существенного увеличения количества сопутствующего вещества в любой из композиций, и таблетки, содержащие эти композиции, демонстрировали подходящую стабильность.

(Пример 5) (Исследование растворения и исследование на стабильность 5-мг таблетки, содержащей гидрохлорид оксикодона, полученной методом полупрямого прессования)

<Получение твердой композиции (таблица 8)>

Композиция 11 "метод полупрямого прессования (способ В)": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НPMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрат гидрохлорида оксикодона, маннит и стеарат магния, смешивали и прессовали в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Исследование свойств растворения в каждой испытательной среде и исследование на стабильность при хранении>

Исследование растворения в каждой испытательной среде и количественную оценку сопутствующего вещества выполняли вышеописанными способами. Результаты исследования свойств растворения в каждой испытательной среде представлены на фигуре 4. Результаты исследования на стабильность при хранении представлены в таблице 9.

Таблица 8	
Компоненты	Композиция (мг/таблетка)
	Композиция 11: 5-мг таблетка
D-Маннит	27,53
НРС-Н	36,9
НPMCAS-LF	26,1
НРС-SL	2,7
Гидрат гидрохлорида оксикодона (в безводной форме)	5,77 (5)

Стеарат магния	1
Всего	100

Таблица 9	
Условие хранения/период хранения/упаковочно-укупорочная система	Сопутствующее вещество (общее количество) (%)
	Композиция 11: 5-мг таблетка
Первичные	0,12
40°C/75%RH/1M/PTP*	0,18
60°C/2W/PTP*	0,21
*: PTP: PTP упаковка (блистерная)	

<Результаты исследования>

Характеры растворения композиции 11 из таблеток представлены профилями с замедленным высвобождением при всех значениях pH. В исследовании на стабильность таблеток, содержащих композицию 11, не наблюдалось существенного увеличения количества сопутствующего вещества, и таблетки, содержащие композицию 11, демонстрировали подходящую стабильность.

(Пример 6) (Влияние спирта на характер растворения гидрата гидрохлорида оксикодона)

<Способ получения твердой композиции (таблица 10)>

Композиция 12 (40-мг таблетка) "метод полупрямого прессования": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НРMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрат гидрохлорида оксикодона, маннит и стеарат магния, перемешивали и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

<Исследование свойств растворения в испытательной среде с добавлением и без добавления спирта>

Исследование растворения в среде с добавлением спирта для испытаний выполняли вышеописанным способом. Результаты исследования растворения показаны на фигуре 5.

Таблица 10	
Компоненты	Композиция (мг/таблетка)
	Композиция 12: 40-мг таблетка
D-Маннит	20,42
НРС-Н	73,8
НРMCAS-LF	52,2
НРС-SL	5,4
Гидрат гидрохлорида оксикодона (в безводной форме)	46,18 (40)
Стеарат магния	2
Всего	200

<Результаты исследования>

Характер растворения из таблеток композиции 12 представлены профилями с замедленным высвобождением без значительного ускорения растворения при добавлении спирта.

(Пример 7) (Сравнение свойств растворения между плоской таблеткой и покрытой оболочкой таблеткой)

<Способ получения твердой композиции (таблица 11)>

Композиция 11 (плоская таблетка) "метод полупрямого прессования (способ B)": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НРMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с

использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрат гидрохлорида оксикодона, маннит и стеарат магния, перемешивали и формовали прессованием в таблетировочной машине с получением таблеток.

5 Композиция 13 (покрытая оболочкой таблетка) "метод полупрямого прессования (способ В)": Маннит, НРС-Н, НРС-SL и НРMCAS-LF смешивали, затем гранулировали с использованием гранулятора с кипящим слоем, сушили и регулировали размер для получения гранул. К полученным гранулам добавляли гидрат гидрохлорида оксикодона, маннит и стеарат магния, перемешивали и формовали прессованием в таблетировочной
10 машине с получением таблеток. Плоские таблетки покрывали оболочкой с помощью OPADRY, используя машину для нанесения покрытия с получением покрытых оболочкой таблеток.

<Исследование свойств растворения в нейтральной испытательной среде>

Результаты исследования растворения композиций 11 (плоская таблетка) и 13
15 (покрытая оболочкой таблетка) показаны на фигуре 6.

Компоненты	Композиция (мг/таблетка)	
	Композиция 11: плоская таблетка	Композиция 13: покрытая оболочкой таблетка
20 D-Маннит	27,53	27,53
НРС-Н	36,9	36,9
НРMCAS-LF	26,1	26,1
НРС-SL	2,7	2,7
Гидрат гидрохлорида оксикодона (в безводной форме)	5,77 (5)	5,77 (5)
25 Стеарат магния	1	1
OPADRY	-	4
Всего	100	104

<Результаты исследования>

Таблетки композиций 11 (плоская таблетка) и 13 (покрытая оболочкой таблетка)
30 демонстрировали по существу, аналогичные характеры растворения, оба из которых представлены профилями растворения с замедленным высвобождением.

Промышленная применимость

Настоящее изобретение может быть использовано как для фармацевтической композиции с замедленным высвобождением, содержащей гидрат гидрохлорида гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, так и для способа ее получения.
35

(57) Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением, содержащая (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат
40 гидроксипропилметилцеллюлозы со средним размером (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6.

2. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где
45 компонент (В) имеет средний размер (D_{50}), равный 20 мкм или меньше.

3. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где компонент (В) имеет средний размер (D_{50}), равный 10 мкм или меньше, и (D_{90}), равный 20 мкм или меньше.

4. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.1-3, где содержание компонента (В) в композиции составляет от 5 до 75% по массе.

5. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.1-3, где содержание компонента (В) в композиции составляет от 10 до 60% по массе.

5 6. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где содержание компонента (А) в композиции составляет от 0,3 до 30% по массе в отношении свободной формы гидрохлорида гидроморфона или в отношении безводной формы гидрата гидрохлорида оксикодона.

7. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где
10 содержание компонента (С) в композиции составляет от 5 до 75% по массе.

8. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где содержание компонента (С) в композиции составляет от 10 до 60% по массе.

9. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где гидроксипропилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилцеллюлозу, имеющую
15 вязкость, равную от 150 до 400 мПа•с или от 1000 до 4000 мПа•с.

10. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где компонент (D) в композиции представляет собой лактозу или сахарный спирт.

11. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.10, где сахарным спиртом является маннит, ксилит или эритрит.

20 12. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, где композиция представлена в виде таблетки.

13. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат
25 сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

30 фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают в соответствии со следующей стадией:

(стадия): смешивание компонентов (А), (В), (С) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

35 14. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

40 относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают путем осуществления следующих двух стадий:

45 (стадия 1): смешивание компонентов (А), (В), (С) и (D) и вспомогательного вещества с последующим сухим гранулированием для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул, полученных на (стадии 1), и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

15. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.1, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или

меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

фармацевтическую композицию с замедленным высвобождением получают путем осуществления следующих стадий:

(стадия 1): смешивание компонентов (В), (С) и (D) для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул, полученных (гранулированный продукт) на (стадии 1), компонентов (А) и (D) и вспомогательного вещества, с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

16. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по любому из пп.13-15, где вспомогательным веществом является смазывающее вещество.

17. Фармацевтическая композиция с замедленным высвобождением по п.16, где смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия или стеарат магния.

18. Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по любому из пп.1-11, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

способ получения, включающий следующую стадию:

(стадия): смешивание компонентов (А), (В), (С) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

19. Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по любому из пп.1-11, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

способ получения, включающий следующие две стадии:

(стадия 1): смешивание компонентов (А), (В), (С) и (D) и вспомогательного вещества с последующим сухим гранулированием для получения гранул (гранулированный продукт), и

(стадия 2): смешивание гранул, полученных на (стадии 1), и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

20. Способ получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением по любому из пп.1-11, которая является фармацевтической композицией с замедленным высвобождением, содержащей (А) гидрохлорид гидроморфона или гидрат гидрохлорида

оксикодона, (В) ацетат сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, имеющий средний размер (D_{50}) 40 мкм или меньше, (С) гидроксипропилцеллюлозу и (D) сахарид, где

относительное содержание компонента (С) и компонента (В) по массе в композиции, (С)/(В), составляет от 10/4 до 8/6,

5 способ получения, включающий следующие две стадии:

(стадия 1): смешивание компонентов (В), (С) и (D) для получения гранул (гранулированный продукт), и

10 (стадия 2): смешивание гранул (гранулированный продукт), полученных на (стадии 1), компонентов (А) и (D) и вспомогательного вещества с последующим формованием для получения фармацевтической композиции с замедленным высвобождением в виде таблетки.

21. Способ получения по любому из пп.18-20, где вспомогательным веществом является смазывающее вещество.

15 22. Способ получения по п.21, где смазывающее вещество представляет собой стеарилфумарат натрия или стеарат магния.

23. Способ получения по любому из пп.18-20, где способом является способ предотвращения увеличения количества сопутствующего вещества.

20

25

30

35

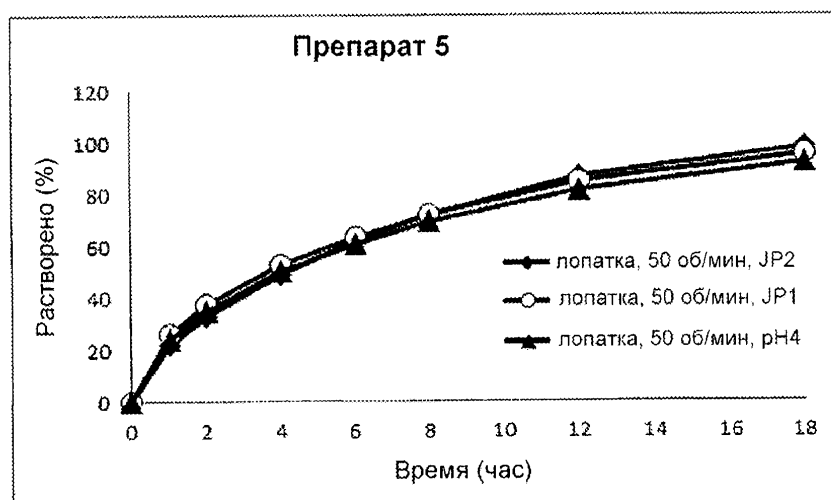
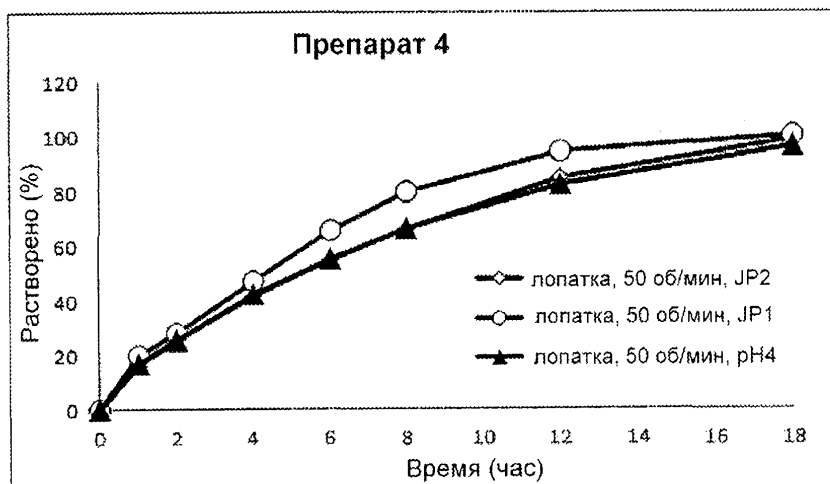
40

45

523192

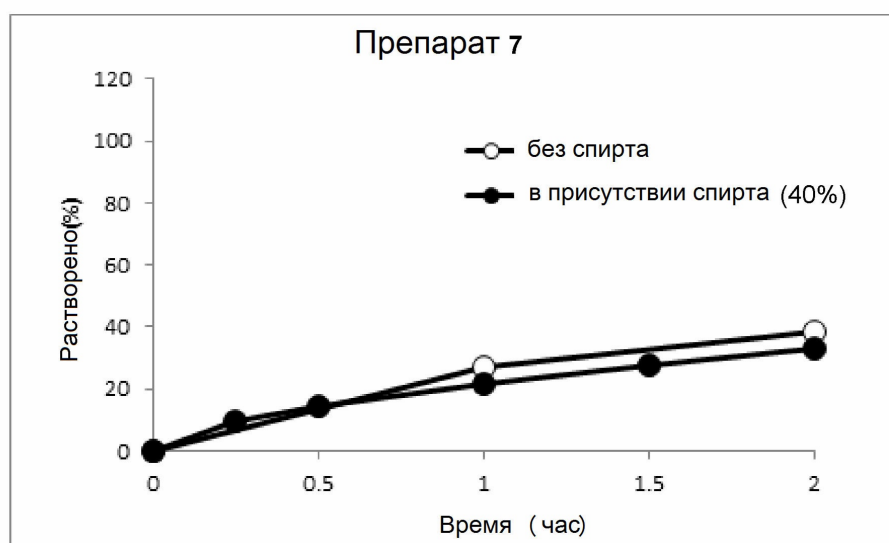
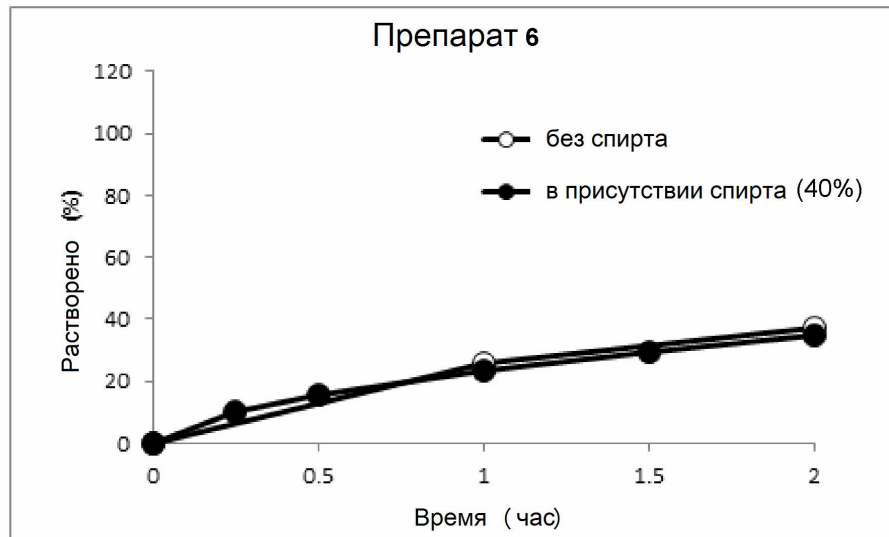
1/4

ФИГ. 1



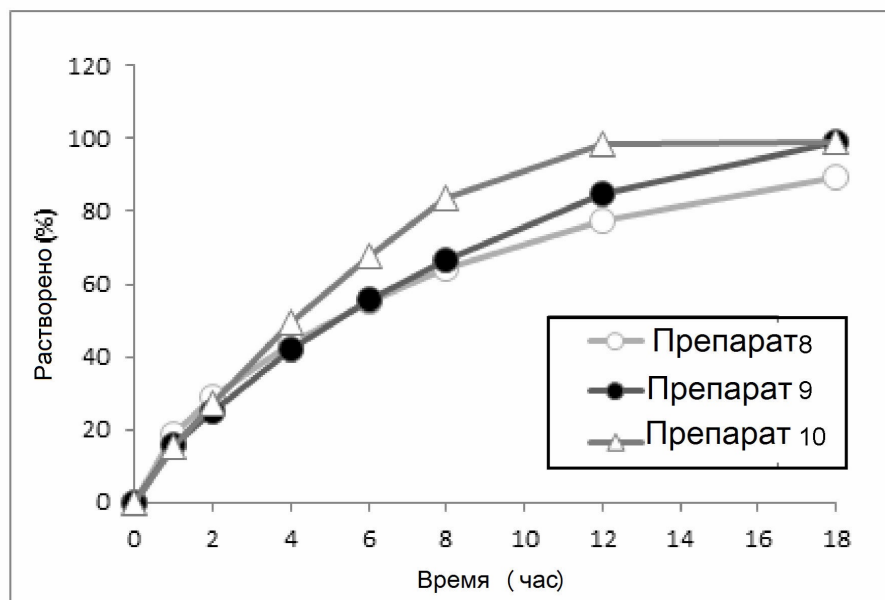
2/4

ФИГ.2

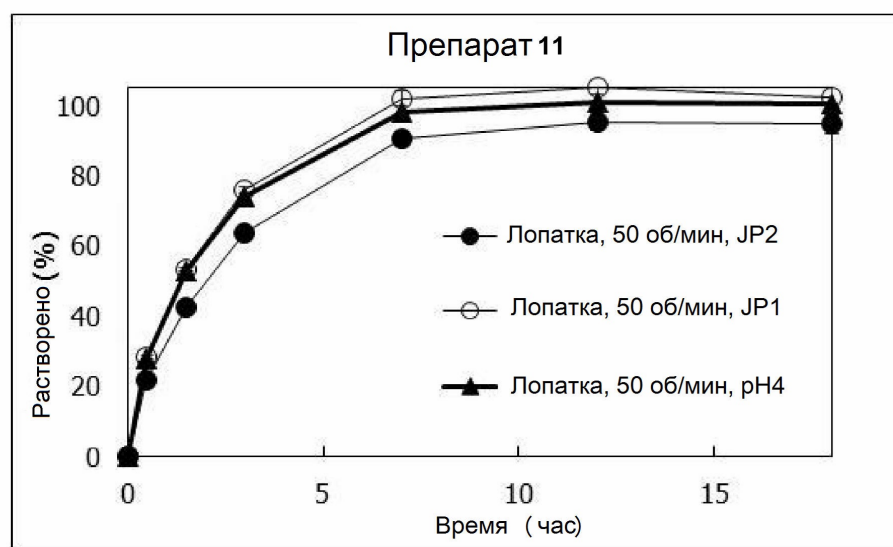


3/4

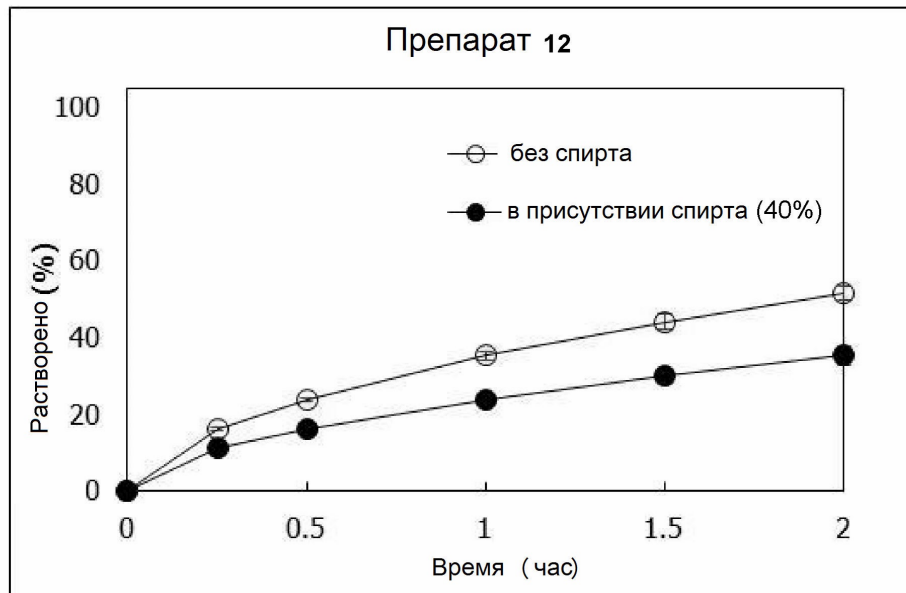
ФИГ.3



ФИГ.4



ФИГ.5



ФИГ.6

