



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 88056

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 31/485

A61K 9/24

A61P 25/04 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ДОЗОВАНА ФОРМА ОКСИКОДОНУ, ЩО ВВОДИТЬСЯ ОДИН РАЗ НА ДЕНЬ

1

2

(21) а200710400

(22) 02.05.2002

(24) 10.09.2009

(31) 60/288,211

(32) 02.05.2001

(33) US

(62) 20031210898, 02.05.2002

(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) ОШЛАК БЕНДЖАМІН, US, РАЙТ КУРТИС, US,
ПРАТЕР ДЕРЕК, GB

(73) ЄВРО-СЕЛТІК, С.А., LU

(56) WO A1 9514460, 01.06.1995

WO A1 9310765, 10.06.1993

US A 5500227, 19.03.1996

RU C1 2127587, 20.03.1999

(57) 1. Пероральна дозована форма тривалого вивільнення для введення один раз на день, що включає:

фармацевтично прийнятні матриксні системи мультичастинок, що включають від приблизно 5 до приблизно 640 мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, та матеріал тривалого вивільнення, що містить суміш полімеру акрилової або метакрилової кислоти або співполімеру і C₁₂-C₄₀ жирної кислоти,

вказана дозована форма забезпечує значення співвідношення C₂₄/C_{max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після перорального введення на рівноважному рівні вказаним пацієнтам; і забезпечує тривале вивільнення протягом, принаймні, приблизно 24 годин після перорального введення на рівноважному рівні людям, так що швидкість вивільнення *in vitro* затримується для оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі при вимірюванні методом USP Basket при 100 об./хв. у 900 мл водного буфера при рН від 1,6 до 7,2 при температурі 37°C, від 0% до приблизно 40% через 1 годину, від приблизно 8% до приблизно 70% через 4 години, від приблизно 20% до приблизно 80% через 8 годин, від приблизно 30% до приблизно 95% через 12 годин, від приблизно 35% до приблизно 95% через 18 годин та більше ніж приблизно 50% через 24 години.

2. Дозована форма за пунктом 1, де множина фармацевтично прийнятних матриць складається з

двох або декількох фармацевтично прийнятних матриць.

3. Дозована форма за пунктом 1, де фармацевтично прийнятною сіллю оксикодону є гідрохлорид оксикодону.

4. Дозована форма за пунктом 1, яка забезпечує значення T_{max} для оксикодону від приблизно 2 до приблизно 17 годин після введення на рівноважному рівні для вказаних пацієнтів.

5. Дозована форма за пунктом 1, яка забезпечує значення T_{max} для оксикодону від приблизно 8 до приблизно 16 годин після введення на рівноважному рівні для вказаних пацієнтів.

6. Дозована форма за пунктом 1, яка забезпечує значення T_{max} для оксикодону від приблизно 12 до приблизно 16 годин після введення на рівноважному рівні для вказаних пацієнтів.

7. Дозована форма за пунктом 1, в якій множина фармацевтично прийнятних матриць є, по суті, гомогенною.

8. Дозована форма за пунктом 1, де множина фармацевтично прийнятних матриць знаходиться в желатиновій капсулі.

9. Дозована форма за пунктом 10, де множина фармацевтично прийнятних матриць є сформованою у таблетку.

10. Дозована форма за пунктом 10, яка забезпечує значення співвідношення C₂₄/C_{max} від 0,7 до 0,99, від 0,8 до 0,95 або від 0,7 до 1,00 після введення на рівноважному рівні для вказаних пацієнтів.

11. Застосування дозованої форми тривалого вивільнення, що включає фармацевтично прийнятну матриксну систему мультичастинок, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль, та матеріал тривалого вивільнення, що містить суміш полімеру акрилової або метакрилової кислоти або співполімеру і C₁₂-C₄₀ жирної кислоти, при виготовленні анальгетичної рецептури для перорального введення людині один раз на день, що забезпечує значення співвідношення C₂₄/C_{max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після перорального введення на рівноважному рівні вказаним пацієнтам; і забезпечує тривале вивільнення протягом, принаймні, 24 годин після перорального введення на рівноважному рівні людям, так що швидкість вивільнення *in vitro* затримується для

(13) C2

(11) 88056

(19) UA

оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі при вимірюванні методом USP Basket при 100 об./хв. у 900 мл водного буфера при рН від 1,6 до 7,2 при температурі 37°C, від 0% до приблизно 40% через 1 годину, від приблизно 8% до прибли-

зно 70% через 4 години, від приблизно 20% до приблизно 80% через 8 годин, від приблизно 30% до приблизно 95% через 12 годин, від приблизно 35% до приблизно 95% через 18 годин та більше ніж приблизно 50% через 24 години.

Дана заявка заявляє пріоритет за попередньою заявкою США №60/288,211, що подана 02 травня 2001 року, розкриття якої введене в дану заявку як посилання.

Винахід спрямований на композиції відстроченого вивільнення, що містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль, які є прийнятними для введення пацієнтові.

Опіоїдні композиції тривалого вивільнення, що вводяться один раз на день, розкриті у патентах США №5,478,577; 5,672,360; 5,958,459; 6,103,261; 6,143,322; 5,965,161; 5,958,452 та 5,968,551. Усі документи, що цитуються в даній заявці, включаючи і наведені вище, введені в дану заявку як посилання у своїй цілісності для всіх цілей.

Об'єктом даного винаходу є композиція, що містить оксикодон, прийнятна для введення один раз на день, для ефективної терапії болю.

Об'єктом переважних втілень даного винаходу є забезпечення фармацевтично прийнятної дозованої форми для перорального введення оксикодону для забезпечення анальгетичної терапії понад його відносно короткий період напівжиття протягом тривалого періоду часу, та такої, що має тривалий період вгамування болю, який становить, принаймні, 24 години.

Перераховані вище та інші об'єкти досягаються за допомогою даного винаходу, який спрямований на дозовану форму, що включає анальгетично ефективну кількість оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, та на матеріал відстроченого вивільнення, при цьому дозована форма забезпечує стабільний рівень анальгетичного ефекту протягом, принаймні, приблизно 24 годин після перорального введення пацієнтові - людині; при цьому дозована форма забезпечує стабільне значення співвідношення C_{24}/C_{max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після перорального введення пацієнтам на рівноважному рівні.

В окремих втіленнях за винаходом дозована форма після введення пацієнтові забезпечує стабільне значення T_{max} для оксикодону *in vivo*, що спостерігається через приблизно 2-17 годин (наприклад, від приблизно 2 до приблизно 8 годин) після введення дозованої форми на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях даного винаходу стабільне значення T_{max} для оксикодону *in vivo* знаходиться на рівні від приблизно 6,5 до приблизно 17 годин, від приблизно 8 до приблизно 16 годин, від приблизно 10 до приблизно 16 годин, або від приблизно 12 до приблизно 16 годин після введення дозованої форми на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях винаходу дозована форма забезпечує стабільний анальгетичний ефект протягом, принаймні, 24 годин після введення дозова-

ної форми пацієнтам на рівноважному рівні; та забезпечує значення співвідношення C_{24}/C_{max} для оксикодону на рівні від 0,60 до 1,0 після введення на рівноважному рівні у пацієнтів.

У деяких втіленнях винаходу дозована форма забезпечує стабільний рівень анальгетичного ефекту протягом, принаймні, 24 годин після введення пацієнтам на рівноважному рівні; та забезпечує значення C_{24}/C_{max} для оксикодону від 0,60 до 1,0 або від 0,7 до 1,0 після введення пацієнтам на рівноважному рівні. У деяких втіленнях згідно з винаходом дозована форма забезпечує швидкість вивільнення *in vitro* оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі при вимірюванні за допомогою способу USP Basket при швидкості 100 об./хв у 900мл водного буфера при рН від 1,6 до 7,2 при 37°C від 0% до приблизно 40% протягом 1 години, та від приблизно 8% до приблизно 70% протягом 4 годин, від 20% до приблизно 80% протягом 8 годин, від приблизно 30% до приблизно 95% протягом 12 годин, від приблизно 35% до приблизно 95% протягом 18 годин та більше, ніж 50% протягом 24 годин.

У деяких втіленнях пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом забезпечує рівні оксикодону в плазмі крові, які є ефективними протягом дозування кожної години протягом 24 годин, що характеризується значенням W_{50} для оксикодону протягом періоду від 4 до 24 годин після введення на рівноважному рівні. У деяких втіленнях значення W_{50} складає, принаймні, 4 години, бажано, принаймні, 12 годин, та більш бажано, принаймні, 18 годин після введення на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях дозована форма відстроченого вивільнення за даним винаходом включає матрикс, що містить матеріал для відстроченого вивільнення та оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль. У деяких втіленнях матрикс спресовують у таблетку, яку можна необов'язково покривати зверху покриттям, що у доповнення до матеріалу відстроченого вивільнення матриксу може контролювати вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі з композиції так, що рівні активного інгредієнту в крові підтримуються у терапевтичних межах протягом тривалого періоду часу. У деяких альтернативних втіленнях матрикс піддають інкапсуляції.

У деяких втіленнях пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом включає різноманітність фармацевтичного прийнятих матриксів відстроченого вивільнення, що містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль, при цьому дозована форма підтримує рівні оксикодону у плазмі крові у

терапевтичних межах протягом тривалого періоду часу у випадку введення пацієнтам.

Бажано, коли композиції, які готують згідно з даним винаходом, можуть бути представлені у формі таблеток, капсул або у вигляді будь-якої іншої одиничної дозованої форми.

У деяких втіленнях пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом представляє собою осмотичну дозовану форму, яка включає один шар або подвійний шар, ядро, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль; здатний до розширення полімер; напівпроникну мембрану, що оточує ядро; при цьому забезпечується проходження оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, що розміщені у напівпроникній мембрані для відстроченого вивільнення такі, що рівні активного інгредієнта в крові підтримуються у терапевтичних межах протягом тривалого періоду часу при введенні пацієнтам.

У деяких втіленнях пероральні дозовані форми для відстроченого вивільнення за даним винаходом включають суттєво гомогенне ядро, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль та полімер, здатний до розширення; напівпроникну мембрану, що оточує ядро; та пропускний канал для проходження розміщеного у напівпроникній мембрані для відстроченого вивільнення оксикодону або фармацевтично прийнятної солі у терапевтичних межах протягом тривалого періоду часу при введенні пацієнтам.

У деяких втіленнях за даним винаходом забезпечується спосіб лікування асоційованих з болем станів у пацієнтів, що потребують такого лікування, такий спосіб включає введення пацієнтові ефективної кількості оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі у дозованій формі для відстроченого вивільнення, як описано у даній заявці.

У деяких втіленнях винахід спрямований на використання дозованої форми для відстроченого вивільнення, що включає фармацевтично прийнятний матрикс, який містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль та матеріал для відстроченого вивільнення, при виробництві анальгетичного препарату для перорального введення пацієнтам - людям, при введенні один раз на день для забезпечення анальгетичного ефекту протягом, принаймні, приблизно 24 годин та значення C_{24}/C_{\max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після введення вказаному пацієнтові на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях винахід спрямований на використання пероральної дозованої форми відстроченого вивільнення, що включає двохшарове ядро, яке містить шар лікарського засобу, що містить анальгетично ефективну кількість оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі; та шару для переміщення, що містить осмополімер; та напівпроникну стінку, що оточує двохшарове ядро, яке має пропускний канал, розміщений у ньому для вивільнення вказаного оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі; для одержання анальгетичного препарату для перорального введення пацієнтам - людині для забезпечення

анальгетичного ефекту притягом, принаймні, 24 годин після перорального введення пацієнтам - людині на рівноважному рівні; та для забезпечення значення C_{24}/C_{\max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після перорального введення на вказаному пацієнтові на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях винахід спрямований на використання дозованої форми для відстроченого введення, що включає різноманітні матрикси для відстроченого вивільнення, що містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль та матеріал для відстроченого вивільнення, для виробництва анальгетичних препаратів для перорального введення пацієнтові один раз на день для забезпечення анальгетичного ефекту протягом, принаймні, 24 годин після перорального введення пацієнтові - людині на рівноважному рівні; та для забезпечення значення C_{24}/C_{\max} для оксикодону на рівні від 0,6 до 1,0 після перорального введення вказаним пацієнтам на рівноважному рівні.

Термін „ C_{\max} ”, як такий, що використовується у даній заявці, представляє собою найвищу концентрацію лікарського засобу в плазмі крові, що досягається у межах інтервалу дозування.

Термін „ C_{24} ”, як такий, що використовується в контексті даної заявки, представляє собою концентрацію лікарського засобу в плазмі крові через 24 години після введення.

Термін „ T_{\max} ” як такий, що використовується в контексті даної заявки, представляє собою період, який проходить після введення дозованої форми до того, як в плазмі крові буде досягнута найвища концентрація у межах інтервалу дозування.

Термін „ W_{50} ” для цілей даного винаходу представляє собою тривалість періоду часу, протягом якого концентрації в плазмі крові є рівними максимальній концентрації або є більшими, ніж на 50% від згаданої величини. Параметр визначається за допомогою лінійної інтерполяції даних, що піддаються дослідженню, та представляє собою різницю у часі між першим (або тільки) підвищенням переходу та останнім (або тільки) зниженням переходу у профілі плазми.

Термін „ C_{24}/C_{\max} співвідношення” для цілей даного винаходу визначається як співвідношення концентрації лікарського засобу в плазмі через 24 години після введення до найвищої концентрації лікарського засобу в плазмі крові, що досягається в межах інтервалу дозування.

Термін „USP Basket спосіб” представляє собою спосіб Basket, що описаний в Фармакопеї XXII США (1990), що введене в дану заявку як посилання.

Термін „на рівноважному рівні” означає, що кількість лікарського засобу, що досягає системи, є приблизно такою самою, що й кількість лікарського засобу, що виходить з системи. Таким чином, при „рівноважному рівні” організм пацієнта виводить лікарський засіб при приблизно тій самій швидкості, з якою лікарський засіб стає доступним системі пацієнта шляхом абсорбції у кров'яне русло.

Термін „напівпроникна стінка” для цілей даного винаходу означає, що стінка є проникною для проходження зовнішньої рідини, такої, як водна або біологічна рідина у середовищі використання,

включаючи шлунково-кишковий тракт, але є непроникуною для лікарського засобу.

Термін „полімер, здатний до розширення” для цілей даного винаходу означає полімер, який при дії водної або біологічної рідини абсорбує рідину, що приводить до збільшення маси.

Термін „значення” для цілей даного винаходу при використанні для визначення фармакокінетичного значення (наприклад, T_{max}) представляє собою арифметичне значення, виміряне для популяції пацієнтів.

Фраза „фармацевтично прийнятна сіль” включає, але не обмежує, солі металів, такі, як натрієва сіль, калієва сіль, цезієва сіль, тощо; лужно-земельних металів, такі, як сіль кальцію, сіль магнію, тощо; солі органічних амінів, такі, як сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, N,N'-дибензилетилендіаміну, тощо; солі неорганічних кислот, такі, як гідрохлоридна, гідробромідна солі, сіль сульфату, фосфату, тощо; солі органічних кислот, такі, як формат, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, тарtrat, тощо; сульфонати, такі, метансульфонат, бензолсульфонат, p-толуолсульфонат, тощо; солі амінокислот, такі, як аргінат, аспаргінат, глутамат, тощо.

У деяких втіленнях даного винаходу дозована форма для відстроченого вивільнення забезпечує швидкість вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі при вимірюванні за допомогою способу USP Basket при 100об./хв. в 900мл водного буфера при pH від 1,6 до 7,2 при температурі 37°C від 0% до 40% протягом 1 години, від приблизно 8% до приблизно 70% протягом 4 годин, від приблизно 20% до приблизно 80% протягом 8 годин, від приблизно 30% до приблизно 95% протягом 12 годин, від приблизно 35% до приблизно 95% протягом 18 годин, та більше, ніж 50% протягом 24 годин.

У деяких втіленнях даного винаходу період часу, під час якого рівні оксикодону у плазмі крові (після введення на рівноважному рівні) є більшими або рівними 75% максимального рівня у плазмі крові ($T_{\geq 0,75C_{max}}$), може складати 4 години або більше, бажано 6 годин або більше.

У деяких втіленнях час, під час якого рівні оксикодону в плазмі крові досягають їх максимальної концентрації (T_{max}), складає від 2 до приблизно 17 годин, бажано від приблизно 6,5 годин до приблизно 17 годин, більш бажано від приблизно 8 до приблизно 16 годин, та навіть більш бажано від приблизно 10 до приблизно 16, або від приблизно 12 до приблизно 16 годин після введення дозованої форми на рівноважній рівні.

У деяких втіленнях даного винаходу дозована форма забезпечує значення співвідношення C_{24}/C_{max} на рівні від 0,6 до 1,0, від 0,7 до 0,99 або співвідношення від 0,8 до 0,95 після введення на рівноважному рівні та (T_{max}) від приблизно 6,5 годин до приблизно 17 годин, від приблизно 8 до приблизно 16 годин, від приблизно 10 до приблизно 16 годин або від приблизно 12 годин до приблизно 16 годин. В інших втіленнях даного винаходу дозована форма забезпечує значення

співвідношення C_{24}/C_{max} на рівні від 0,7 до 1,0, співвідношення від 0,72 до 0,99 або співвідношення 0,74 до 0,95 та (T_{max}) в межах від 2 до приблизно 17 годин після введення на рівноважному рівні.

У деяких втіленнях даного винаходу сумісне призначення їжі не буде в значній мірі підвищувати або знижувати тривалість абсорбції оксикодону.

Пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом включає від приблизно 1 до приблизно 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі (наприклад, гідрохлориду оксикодону). Бажано, коли пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом включає від приблизно 5 до приблизно 500мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, більш бажано від приблизно 10 до приблизно 320мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі.

В інших бажаних втіленнях пероральна дозована форма для відстроченого вивільнення за даним винаходом включає від приблизно 10 до приблизно 160мг гідрохлориду оксикодону або еквівалентну кількість оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, відмінної від гідрохлориду.

Даний винахід включає спосіб введення від приблизно 1 до приблизно 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі при введенні один раз на день пацієнтові, який цього потребує, для послаблення болю згідно з фармакокінетичними параметрами, розкритими у даній заявці. Бажано, коли спосіб включає введення від приблизно 5 до приблизно 500мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі.

Спосіб введення згідно з даним винаходом є, зокрема, прийнятним для лікування гострого та хронічного болю, асоційованого з таким захворюванням з летальним кінцем, як рак; хронічний біль спини; післяопераційний біль.

Дозовані форми

У деяких втіленнях пероральна дозована форма включає матеріал відстроченого вивільнення, який введений у матрикс разом з оксикодоном або його фармацевтично прийнятною сіллю, для забезпечення відстроченого вивільнення оксикодону. Матеріал для відстроченого вивільнення може, за бажанням, бути гідрофобним або гідрофільним. Пероральна дозована форма за даним винаходом може бути приготовлена як гранули, сфероїдальні частинки, мультичастинки, тощо, що включають оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль у матриксі для відстроченого вивільнення, що може бути спресований у таблетки або інкапсульованим. Пероральна дозована форма за даним винаходом може необов'язково включати інші фармацевтично прийнятні інгредієнти (наприклад, розріджувачі, зв'язувальні агенти, барвники, лубриканти, тощо).

У деяких втіленнях пероральна дозована форма за даним винаходом може бути осмотичною дозованою формою, що містить композицію для виштовхування або переміщення у вигляді одного з шарів двошарового ядра для виштовхування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі з дозованої форми, та напівпронику компо-

зицію стінки, що оточує ядро, при цьому стінка має, принаймні, один засіб виходу або пропускний канал для вивільнення оксикодону з дозованої форми. Альтернативно, ядро або осмотична дозована форма може містити одношарове ядро, що включає полімер для контрольованого вивільнення та оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль.

Бажано, коли дозовані форми за даним винаходом забезпечують анальгетичний ефект протягом принаймні 24 годин після введення.

Матриксні композиції відстроченого вивільнення

В одному бажаному втіленні даного винаходу носій відстроченого вивільнення може бути введений у матрикс разом з оксикодоном або його фармацевтично прийнятною сіллю, такий матрикс забезпечує відстрочене вивільнення оксикодону.

Список необмежувальних даних винахід матеріалів для відстроченого вивільнення, що можуть бути включені в матрикс для відстроченого вивільнення, згідно з винаходом, включає гідрофільні та/або гідрофобні матеріали такі, як камедь, етери целюлози, акрилові смоли, матеріали білкового походження, воски, шелак, олії, такі, як гідрогенізована касторова олія та гідрогенізована рослинна олія. Проте будь-які фармацевтично прийнятні гідрофобні або гідрофільні матеріали відстроченого вивільнення, які здатні надавати властивостей відстроченого вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятній солі, можуть використовуватися згідно з даним винаходом. Бажано, щоб полімери для відстроченого вивільнення включали алкілцелюлози, такі, як етилцелюлоза, полімери акрилової або метакрилової кислоти та їх співполімери; етери целюлози, зокрема, гідроксиалкілцелюлози (особливо гідроксипропілметилцелюлоза) та карбоксиалкілцелюлози. Бажані полімери акрилової та метакрилової кислот та їх співполімери включають метилметакрилат, метилметакрилат, співполімери метилметакрилату, етоксіетилметакрилат, етилакрилат, триметиламонійетилметакрилат, ціаноетилметакрилати, співполімер аміноалкілметакрилату, полі(акрилова кислота), полі(метакрилова кислота), співполімер алкіламініуметакрилової кислоти, полі(метилметакрилат), полі(метакрилова кислота)(ангідрид), поліметакрилат, поліакриламід, полі(ангідрид метакрилової кислоти), та співполімер гліцидил метакрилату. Деякі бажані втілення даного винаходу використовують суміші будь-яких вказаних вище матеріалів для відстроченого вивільнення у матриксі згідно з винаходом.

Матрикс також може включати зв'язуюче. У деяких втіленнях зв'язуюче робить свій внесок у відстрочене вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі з матриксу для відстроченого вивільнення.

Якщо включається додатковий гідрофобний зв'язувальний матеріал, то його переважно вибирають з природних та синтетичних восків, жирних кислот, жирних спиртів та їх сумішей. Приклади включають бджолиний віск, стеринову кислоту та стеариловий спирт. Наведений список не означає, що він є вичерпним. У деяких бажаних втіленнях

комбінація двох або більше гідрофобних зв'язувальних матеріалів включається у матриксні композиції.

Переважають гідрофобні зв'язувальні матеріали, що можуть використовуватися згідно з даним винаходом, включають легко засвоювані заміщені або незаміщені вуглеводні з довгими ланцюгами (C_8 - C_{50} , зокрема, C_{12} - C_{40}), такі, як жирні кислоти, жирні спирти, гліцеринові естери жирних кислот, мінеральні та рослинні олії, природні та синтетичні воски та поліалкіленгліколи. Вуглеводні, що мають точку плавлення від 25°C до 90°C , є бажаними. Вуглеводневі зв'язувальні матеріали, що мають довгі ланцюги, жирні (аліфатичні) спирти є бажаними в деяких втіленнях. Пероральні дозовані форми можуть містити до 80 ваг.%, принаймні, одного довголанцюгового вуглеводню.

У деяких втіленнях гідрофобний зв'язувальний матеріал може включати природні або синтетичні воски, жирні спирти (такі, як лауриловий, міристиловий, стерилловий, цетиловий або бажано цетостеариловий спирт), жирні кислоти, включаючи, але, не обмежуючись, естери жирних кислот, гліцериди жирних кислот (моно-, ди- та тригліцериди), гідрогенізовані жири, вуглеводні, нормальні воски, стеринову кислоту, стеариловий спирт, гідрофобні та гідрофільні матеріали, що мають вуглеводневі скелети. Прийнятні воски включають, наприклад, бджолиний віск, гліковіск, касторовий віск та карнаубський віск. Для цілей даного винаходу воскоподібні речовини, що звичайно є твердими при кімнатній температурі, мають точку плавлення в межах від 30 до приблизно 100°C . У деяких переважних втіленнях дозована форма включає матрикс для відстроченого вивільнення, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль та, принаймні, одну водорозчинну гідроксиалкілцелюлозу, принаймні, один C_{12} - C_{36} , бажано C_{14} - C_{22} , аліфатичний спирт, та необов'язково, принаймні, один поліалкіленгліколь. Гідроксиалкілцелюлоза переважно є гідрокси (від C_1 до C_6) алкілцелюлозою, такою, як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та, зокрема, гідроксиетилцелюлозою. Кількість, принаймні, однієї гідроксиалкілцелюлози у даній пероральній дозованій формі може бути визначена, серед інших, шляхом оцінки точної швидкості вивільнення оксикодону або його солі, що необхідна. Аліфатичний спирт може бути, наприклад, лауриловим спиртом, міристиловим спиртом або стерилловим спиртом. В особливо бажаних втіленнях даної пероральної дозованої форми, проте, принаймні, один аліфатичний спирт є цетиловим спиртом або цетостеариловим спиртом. Кількість аліфатичного спирту у даній пероральній дозованій формі може бути визначена, як описано вище, при визначенні точної швидкості вивільнення оксикодону або солі оксикодону, що необхідна. Вона може також залежати, принаймні, від присутності одного поліалкіленгліколю або від його відсутності. При відсутності, принаймні, одного поліалкіленгліколю пероральна дозована форма бажано містить від приблизно 20 ваг.% до приблизно 50 ваг.% аліфатичного спирту. Якщо поліалкіленгліколь присутній у пероральній дозованій формі, то поєднана вага

аліфатичного спирту та поліалкіленгліколю бажано складає від 20 ваг.% до приблизно 50 ваг.% загальної ваги дозованої форми.

В одному бажаному втіленні співвідношення, наприклад, кількості, принаймні, однієї гідроксіалкілцелюлози або акрилової смоли до, принаймні, одного аліфатичного спирту/поліалкіленгліколю, визначає, до певної межі, швидкість вивільнення оксикодону або солі оксикодону з композиції. У деяких втіленнях співвідношення гідроксіалкілцелюлози до аліфатичного спирту/поліалкіленгліколю від 1:1 до 1:4 є бажаним, при цьому особливо бажаним є співвідношення від 1:2 до 1:3.

У деяких втіленнях поліалкілен може бути, наприклад, поліпропіленгліколем або поліетиленгліколем, який є бажаним. Середня молекулярна вага, принаймні, одного поліалкіленгліколю переважно знаходиться в межах від 1,000 до 15,000, зокрема, від 1,500 до 12,000.

Інший прийнятний матрикс для відстроченого вивільнення включає алкілцелюлозу (зокрема, етилцелюлозу), аліфатичний спирт від C₁₂ до C₃₆, та необов'язково, поліалкіленгліколь.

У доповнення до вказаних вище інгредієнтів матрикс для відстроченого вивільнення може також містити прийнятні кількості інших матеріалів, наприклад, розріджувачів, лубрикантів, зв'язувальних речовин, цільових добавок для гранулювання, барвників, смакових агентів та агентів для надання ковзкості, що є традиційними у галузі фармацевтики.

Для того, щоб поліпшити приготування твердих пероральних дозованих форм для відстроченого вивільнення згідно з даним винаходом у подальшому аспекті винаходу забезпечується спосіб приготування твердих пероральних дозованих форм для відстроченого вивільнення згідно з даним винаходом, що включає введення оксикодону або його солі у матрикс для відстроченого вивільнення. На процес введення у матрикс можуть впливати, наприклад, такі фактори, як:

(а) утворення гранул, що включає, принаймні, один гідрофобний та/або гідрофільний матеріал, як представлено вище (наприклад, водорозчинну гідроксіалкілцелюлозу) разом з оксикодоном або його фармацевтично прийнятною формою;

(b) перемішування гранул, що містять, принаймні, один гідрофобний та/або гідрофільний матеріал з, принаймні, одним C₁₂-C₃₆ аліфатичним спиртом, та

(с) необов'язкове ущільнення гранул та надання їм форми.

Гранули можуть бути сформовані за допомогою будь-якої процедури, що добре знайома спеціалістові у галузі фармацевтичних композицій. Наприклад, в одному бажаному способі гранули можуть бути сформовані шляхом вологого гранулювання гідроксіалкілцелюлоза/оксикодон або солі оксикодону з водою. В особливо бажаному втіленні цього процесу кількість води, що додається під час етапу вологого гранулювання, бажано складає від 1,5 до 5 частин, зокрема, від 1,75 до 3,5 частин на суху вагу оксикодону або солі оксикодону.

Матрикс для відстроченого вивільнення також може бути приготовлений шляхом, наприклад, грануляції з розплаву або за допомогою техніки екструзії з розплаву. Взагалі, спосіб грануляції з розплаву передбачає розплавлення гідрофобного зв'язувального матеріалу, що у звичайних умовах є твердим, наприклад, воску, та введення в нього роздрібненого лікарського засобу. Для одержання дозованої форми відстроченого вивільнення може бути необхідно ввести гідрофобний матеріал для відстроченого вивільнення, наприклад, етилцелюлозу або нерозчинний у воді акриловий полімер у розплавлений гідрофобний зв'язувальний матеріал, зокрема, віск. Приклади композицій для відстроченого вивільнення, що приготовлені при використанні способу грануляції з розплаву, можуть бути знайдені, наприклад, у патенті США №4,861,598.

Додатковий гідрофобний зв'язувальний матеріал може включати одну або більше водонерозчинних воскоподібних речовин, що, по можливості, змішані з однією або більшою кількістю воскоподібних термопластичних речовин, що є менш гідрофобними, ніж вказана одна або більше водонерозчинних воскоподібних речовин. Для того, щоб досягти відстроченого вивільнення індивідуальні воскоподібні речовини у складі композиції можуть бути такими, що суттєво не розкладаються та є нерозчинними у травних соках шлунково-кишкового тракту під час початкових фаз вивільнення. Корисні воскоподібні водонерозчинні зв'язувальні речовини можуть бути такими, що мають таку водорозчинність, яка є нижчою, ніж приблизно 1:5,000 (ваг/ваг.).

Приготування прийнятного екструдованого за допомогою розплавлення матриксу згідно з даним винаходом може, наприклад, включати етап перемішування оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі разом з матеріалом для відстроченого вивільнення та бажано зв'язувальний матеріал для одержання гомогенної суміші. Гомогенну суміш потім підігрівають до температури, достатньої для, принаймні, пом'якшення суміші, достатнього для її екструдування. Одержану гомогенну суміш потім піддають екструдуванню, наприклад, використовуючи двофазовий екструдер, для одержання штранців. Екструдат бажано охолоджують та розрізають на багато частинок будь-яким з відомих у галузі техніки способів. Частинки матриксу потім розділяють на одиничні дози. Екструдат бажано має діаметр від приблизно 0,1 до приблизно 5 мм та забезпечує відстрочене вивільнення оксикодону або фармацевтично прийнятної солі протягом періоду часу, що складає, принаймні, приблизно 24 години.

Необов'язковий процес для приготування розплавлених екструдованих композицій за даним винаходом включає безпосереднє завантаження в екструдер гідрофобного матеріалу відстроченого вивільнення, оксикодону або його солі, та необов'язкового зв'язувального матеріалу; підігрівання гомогенної суміші; екструдування гомогенної суміші до утворення штранців, що містять гомогенну суміш; розрізування штранців на багаточисленні частинки, що мають розмір від 0,1 мм до 12 мм;

розділення вказаних частинок на одиничні дози. У цьому аспекті винаходу реалізується відносно безперервний процес приготування.

Пластифікатори, такі, як ті, що описані вище, можуть включати екструдований за допомогою розплавлення матрикс. Пластифікатор бажано включати у кількості від приблизно 0,1 до приблизно 30% за вагою матриксу. Інші фармацевтичні екципієнти, наприклад, тальк, моно- або полісахариди, барвники, смакові агенти, лубриканти, тощо, можуть бути включені у матрикс для відстроченого вивільнення за даним винаходом, якщо це є бажаним. Кількості, що включаються, будуть залежати від бажаної характеристики, якої досягають.

Діаметр апертури екструдера або вихідного порта може бути відрегульований для варіації товщини екструдованих штранців. Крім того, вихідна частина екструдера не потребує того, щоб бути круглою; вона може бути продовгуватою, прямокутною, тощо. Штранці, що виходять, можуть бути розрізані на частинки при використанні гарячого вмонтованого ножа, гільотини, тощо.

Розплавлений екструдований матрикс мультичастинкової системи може бути, наприклад, у формі гранул, сфероїдів або маленьких кульок, в залежності від розміру отвору екструдера. Для цілей даного винаходу терміни «екструдовані з розплаву мультичастинки матриксу» та «екструдована(и) з розплаву матрикса(и) мультичастинкова(и) система(и)» та «екструдовані з розплаву частинки матриксу» будуть відноситися до множини одиниць, бажано у межах одного розміру та/або форми, та таких, що містять один або більше активних агентів та один або більше екципієнтів, що бажано включають гідрофобний матеріал для відстроченого вивільнення, як описано у даній заявці. Бажано, коли екструдовані з розплаву матриксні мультичастинки мають розмір, що знаходиться в межах від приблизно 0,1 до приблизно 12 мм у довжину та мають діаметр від приблизно 0,1 до приблизно 5 мм. Крім того, зрозуміло, що екструдовані з матриксу матриксні мультичастинки можуть мати будь-яку геометричну форму у межах цього інтервалу розміру. У деяких втіленнях екструдат можна просто розрізувати на частинки бажаної довжини та розділяти на одиничні дози терапевтично активного агента без необхідності етапу сферонізації.

В одному бажаному втіленні пероральні дозовані форми готують таким чином, що вони включають ефективну кількість екструдованих з розплаву мультичастинок усередині капсули. Наприклад, множину екструдованих з розплаву матриксних мультичастинок можна поміщати у желатинову капсулу у кількості, достатній для забезпечення ефективної дози для відстроченого вивільнення при її ковтанні та при контакті з шлунково-кишковим соком.

В іншому втіленні прийнятна кількість мультичастинкового екструдату ущільнюється у таблетки для перорального прийому при використанні традиційного оснащення для таблетування та при використанні стандартних способів. Способи та композиції для виготовлення таблеток (ущільнених та сформованих), капсул (твердих та м'яких жела-

тинових), пілів також описані у Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, ed.), 1553-1593 (1980).

Ще в одному втіленні екструдату може бути надана форма таблеток, як це представлено у Патенті США 4,957,681 (Klimesch, et al.).

Необов'язково, матриксні системи мультичастинок відстроченого вивільнення, таблетки або капсули можуть бути вкриті покриттям відстроченого вивільнення, такими, як покриття для відстроченого вивільнення, описані в даній заявці. Такі покриття бажано включати достатню кількість гідрофобного та/або гідрофільного матеріалу для відстроченого вивільнення для досягнення рівня ваги від приблизно 2 до приблизно 25%, хоча покриття може більше залежати від такого фактора, як, наприклад, бажана швидкість вивільнення.

Дозовані форми за даним винаходом можуть також включати комбінації екструдованих з розплаву мультичастинок, що містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль. Крім того, дозовані форми можуть також включати певну кількість терапевтично активного оксикодону або фармацевтично прийнятної солі, що вивільняється негайно для створення негайного терапевтичного ефекту. Оксикодон або його фармацевтично активна сіль, що вивільняється негайно, можуть бути вбудовані, наприклад, як окремі мультичастинки у желатиновій капсулі, або можуть бути вкриті з поверхні, наприклад екструдовані з розплаву матриксні мультичастинки.

Профіль відстроченого вивільнення екструдованих з розплаву композицій за даним винаходом може бути змінений, наприклад, шляхом варіювання кількості матеріалу для відстроченого вивільнення, шляхом варіювання кількості пластифікатора відносно інших компонентів матрикса, шляхом варіювання кількості гідрофобного матеріалу, шляхом включення додаткових інгредієнтів або екципієнтів, шляхом зміни способу виробництва, тощо.

В інших втіленнях даного винаходу екструдовані з розплаву композиції готують без включення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, що додається до екструдату після цього. Такі композиції типово будуть містити оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль, що перемішана разом з екструдованим матриксним матеріалом, а потім суміш таблетують для того, щоб забезпечити повільне вивільнення композиції. Такі композиції можуть мати переваги, наприклад, коли фармацевтично активний агент, що включається у композицію, є чутливим до температур, які необхідні для пом'якшення гідрофобного матеріалу та/або матеріалу, що викликає відстрочене вивільнення.

Типові екструзійні продукційні системи, прийнятні для використання згідно з даним винаходом, включають прийнятний привідний двигун, що має змінну швидкість та постійний обертовий контроль, старт-стоп контролери та амперметр. Крім того, продукційна система може включати пульт температурного контролю, що містить температурні сенсори, засоби для охолодження та індикатори тем-

ператури по всій довжині екструдера. Крім того, продукційна система буде включати екструдер, такий, як дволапастий екструдер, що складається з двох протиобертювальних лопастей, що включені у циліндр або у корпус, що має апертуру або головку на його виході. Сировинні матеріали поступають через бункерне завантажувальне устаткування та рухаються через корпус за допомогою лопастей та проштовхуються через головку екструдера у стренги, які потім передаються, наприклад за допомогою стрічки, що постійно рухається для того, щоб охолодити та направити стренги до гранулятора або іншого прийнятного пристрою для передачі екструдованих джгутів у матричну мультичастинкову систему. Гранулятор може складатися з циліндрів, що обертаються, фіксованого ножа, тощо. Прийнятні інструменти та системи є доступними від постачальників, таких, як C.W. Brabenderg Instruments, Inc. of South Hackensack, New Jersey. Інше прийнятне устаткування є відомим для середнього спеціаліста у даній галузі.

Подальший аспект винаходу пов'язаний з приготуванням екструдованих з розплаву матричних мультичастинок, як описано вище за допомогою способу, який дає змогу контролювати кількість повітря, що включається в екструдований продукт. Шляхом контролю кількості повітря, що включається в екструдат, можна змінювати швидкість вивільнення оксикодону або фармацевтично прийнятної солі.

Таким чином, у подальшому аспекті винаходу екструдований з розплаву продукт готують способом, який суттєво виключає повітря під час фази екструзії процесу. Це можна виконати, наприклад, при використанні екструдера Лейтриця, що має вакуумне оточення. Екструдовані матричні мультичастинки, приготовлені згідно з винаходом при використанні екструдера Лейтриця під вакуумом, забезпечують екструдований з розплаву продукт, що має різноманітні фізичні характеристики. Зокрема, екструдат суттєво не є пористим, коли збільшується у розмірі, наприклад, при використанні сканувального електронного мікроскопу, що забезпечує SEM (сканувальний електронний мікрограф). Такі суттєво непористі композиції можуть забезпечувати прискорене вивільнення терапевтично активного агенту у порівнянні з такою самою композицією, приготовленою не в умовах вакууму. SEM матричних мультичастинок, приготовлених при використанні екструдера під вакуумом, є надзвичайно гладким, крім того, мультичастинки мають схильність бути більш твердими, ніж мультичастинки, приготовлені без вакууму. Це спостерігається як той факт, що для, принаймні, деяких композицій використання екструзії під вакуумом забезпечує екструдовані матричні мультичастинки, які є більш залежними від рН, ніж композиції порівняння, приготовлені без вакууму.

Альтернативно, екструдований з розплаву продукт готують при використанні дволапастого екструдера Верене-Пфлейдера.

У деяких втіленнях сферонізуючий агент додають до грануляту або матричних мультичастинок, а потім піддають сферонізації для одержання сфероїдів відстроченого вивільнення. Сфероїди

потім необов'язково покривають зверху покриттям відстроченого вивільнення за допомогою способів, таких, як ті, що описані вище.

Сферонізуючі агенти, що можуть використовуватися для приготування композицій матричних мультичастинок за даним винаходом включають будь-які, відомі у даній галузі техніки сферонізуючі агенти. Бажаними є похідні целюлози, мікрокристалічна целюлоза є особливо бажаною. Прийнятна мікрокристалічна целюлоза є, наприклад, матеріалом, що продається як Avicel PH 101 (Trade Mark FMC Corporation). Сферонізуючий агент переважно включають у кількості від приблизно 1 до приблизно 99% від ваги матричних мультичастинок.

У деяких втіленнях у доповнення до активного інгредієнту та сферонізуючого агенту сфероїди можуть також містити зв'язуюче. Прийнятні зв'язуючі, такі, як водорозчинні полімери з низькою в'язкістю, добре відомі середньому спеціалістові у галузі фармацевтики. Проте, водорозчинна гідрокси(нижчий алкіл)целюлоза, така, як гідроксипропілцелюлоза, є бажаними. Додатково (або альтернативно) сфероїди можуть містити водонерозчинний полімер, зокрема, акриловий полімер, акриловий співполімер, такий, як метакрилова кислота-етилакрилатний співполімер, або етилцелюлозу.

У деяких втіленнях покриття для відстроченого вивільнення використовується для сфероїдів відстроченого вивільнення, гранул, або матричних мультичастинок. У таких втіленнях покриття відстроченого вивільнення може включати водонерозчинний матеріал, такий, як (a) віск, або сам по собі або у суміші з жирним спиртом; (b) шелак або зеїн. Покриття переважно походить від водної дисперсії гідрофобного матеріалу відстроченого вивільнення.

У деяких втіленнях необхідно покривати сфероїди відстроченого вивільнення, гранули або матричні мультичастинки, що містять оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль та носій відстроченого вивільнення з достатньою кількістю водної дисперсії, наприклад, алкілцелюлози або акрилового полімеру, для одержання рівня ваги від приблизно 2% до приблизно 50%, наприклад, від приблизно 2 до приблизно 25%, для того, щоб одержати композицію відстроченого вивільнення. Покриття може у більшій або у меншій мірі залежати від, наприклад, бажаної швидкості вивільнення, від включення пластифікатора у водну дисперсію та від способу введення. Целюлозні матеріали та полімери, включаючи алкілцелюлози, є матеріалами відстроченого вивільнення, добре пристосованими для покриття сфероїдів відстроченого вивільнення, гранул або матричних мультичастинок згідно з винаходом. Тільки як приклад можна навести один бажаний алкілцелюлозний полімер, що представляє собою етилцелюлозу, незважаючи на те, що середній спеціаліст у даній галузі знає, що можна також використовувати інші полімери целюлози та/або алкілцелюлозні полімери, самі по собі або у будь-якій комбінації, як усе гідрофобне покриття, або як його частину згідно з винаходом.

Одна з комерційно доступних водних суспензій етилцелюлози представляє собою Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® готують шляхом розчинення етилцелюлози в органічному розчиннику, що не змішується з водою, а потім емульгують його у воді у присутності сурфактанту та стабілізатора. Після гомогенізації для одержання субмікронних крапель органічний розчинник випаровують під вакуумом для одержання псевдолатексу. Пластифікатор не вводять у псевдолатекс під час фази виготовлення. Таким чином, перед використанням його як покриття необхідно старанно перемішати Aquacoat® з прийнятним пластифікатором перед використанням.

Інша дисперсія етилцелюлози є комерційно доступною як Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Цей продукт готують шляхом введення пластифікатора у дисперсію під час процесу виготовлення. Гарячий розплав полімеру, пластифікатор (дибутилсебекат) та стабілізатор (олеїнова кислота) готують як гомогенну суміш, яка потім розводиться лужним розчином для одержання водної дисперсії, яка може використовуватися безпосередньо для сфероїдів відстроченого вивільнення, гранул або матричних мультичастинок.

В інших переважних втіленнях даного винаходу матеріал для відстроченого вивільнення, що включає покриття для відстроченого вивільнення, представляє собою прийнятний акриловий полімер, включаючи, але, не обмежуючись, акрилову кислоту та співполімери метакрилової кислоти, метилметакрилатні співполімери, етокисетилметакрилати, ціаноетилметакрилат, полі(акрилову кислоту), полі(метакрилову кислоту) співполімер метакрилової кислоти алкіламід, полі(метилметакрилат), поліметакрилат, полі(метилметакрилат) співполімер, поліакриламід, аміноалкілметакрилатний співполімер, полі(ангідрид метакрилової кислоти) та гліциділметакрилатні співполімери.

У деяких переважних втіленнях акриловий полімер складається з одного або більше амонійметакрилатних співполімерів. Амонійметакрилатні співполімери добре відомі у даній галузі техніки та описані у National Formulary (NF) XVII як повністю полімеризовані співполімери естерів акрилової та метакрилової кислот з низьким вмістом четвертинних амонійних груп. Для того, щоб одержати бажаний профіль розчинення, може бути необхідно ввести два або більше амонійметакрилатних співполімерів, що мають різні фізичні властивості, такі, як різне молярне співвідношення четвертинних амонійних груп до (мет)акрилових естерів.

Деякі полімери типу естерів метакрилової кислоти є корисними для приготування покриття, що залежить від pH, що може використовуватися згідно з даним винаходом. Наприклад, існує родина співполімерів, синтезованих з діетиламіноетилметакрилату та інших нейтральних метакрилових естерів, що також відомі як співполімери метакрилової кислоти або полімерні метакрилати, які є комерційно доступними як Eudragit® від Rohm GmbH та Co. Kg.Darmstadt, Німеччина. Існує де-

кілька різних типів Eudragit®. Наприклад, Eudragit E є прикладом співполімера метакрилової кислоти, що розбухає та розчиняється у кислому середовищі. Eudragit L є співполімером метакрилової кислоти, що не розбухає при pH<5,7 та є розчинним при pH>6. Eudragit S не розбухає при pH<6,5 та є розчинним при pH>7. Eudragit RL та Eudragit RS є такими, що розбухають у воді та кількість води, що абсорбується цими полімерами, є такою, що залежить від pH; проте дозовані форми, які вкриті Eudragit RL та Eudragit RS, є pH-незалежними.

У деяких переважних втіленнях акрилове покриття включає суміш двох лакових акрилових смол, що є комерційно доступними від Rohm under Tradenames Eudragit® RL30D та Eudragit® RS30D, відповідно. Eudragit® RL30D та Eudragit® RS30D є співполімерами акрилового та метакрилового естерів з низьким вмістом четвертинних амонійних груп, молярне співвідношення амонійних груп до залишкових нейтральних (мет)акрилових естерів складає 1:20 у Eudragit®RL30D та 1:40 у Eudragit®RS30D. Молекулярна вага становить приблизно 150,000. Код позначення RL (висока проникність) та RS (низька проникність) відноситься до властивостей проникності цих агентів. Eudragit®RL/RS суміші є нерозчинними у воді та травних соках. Проте, покриття, сформовані при його використанні, є такими, що розбухають та є проникними у водних розчинах та травних соках.

Eudragit®RL/RS дисперсії за даним винаходом можуть бути перемішані разом з у будь-якому бажаному співвідношенні для того, щоб отримати композицію відстроченого вивільнення, що має бажаний профіль розчинення. Переважні композиції відстроченого вивільнення можуть бути одержані, наприклад, з затримуючого вивільнення покриття, що походить від 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL та 50% Eudragit® RS та 10% Eudragit® RL: Eudragit® 90% RS. Звичайно, спеціаліст у даній області визнає, що можуть також використовуватися інші акрилові полімери, такі, як, наприклад, Eudragit® L. У тих втіленнях за даним винаходом, де покриття включає водну дисперсію гідрофобного матеріалу відстроченого вивільнення включення ефективної кількості пластифікатора у водній дисперсії гідрофобного матеріалу буде також поліпшувати фізичні властивості покриття для відстроченого вивільнення. Наприклад, оскільки етилцелюлоза має відносно високий рівень температури склування та не утворює м'якої плівки при нормальних умовах покриття, бажано вводити пластифікатор у етилцелюлозне покриття, що містить покриття відстроченого вивільнення, перед його використанням як матеріалу для покриття. Звичайно, кількість пластифікатора, що включається у розчин для покриття базується на концентрації плівкоутворювача, наприклад, найбільш часто вона складає від приблизно 1 до приблизно 50ваг.% плівкоутворювача. Концентрація пластифікатора, проте, може бути правильно визначена тільки після точних експериментів для окремого розчину для покриття та способу його використання.

Приклади прийнятних пластифікаторів для етилцелюлози включають водонерозчинні плас-

тифікатори, такі, як дибутилсебекат, діетилфталат, триетилцитрат, трибутилцитрат та триацетин, незважаючи на те, що можливо використовувати інші водонерозчинні пластифікатори (такі, як ацетиловані моногліцериди, естери фталату, касторову олію, тощо). Триетилцитрат є особливо бажаним пластифікатором для водних дисперсій етилцелюлози за даним винаходом.

Приклади прийнятних пластифікаторів для акрилових полімерів за даним винаходом включають, але не обмежені, естери лимонної кислоти, такі, як триетилцитрат NF XVI, трибутилцитрат, дибутилфталат та, можливо, 1,2-пропіленгліколь. Інші пластифікатори, які є перевіреними як прийнятні для поліпшення еластичності плівок, що утворюються з акрилових плівок, таких, як лакові розчини Eudragit®RL/RS, включають поліетиленгліколі, пропіленгліколь, діетилфталат, касторову олію та триацетин. Триетилцитрат є особливо бажаним пластифікатором для водних дисперсій етилцелюлози за даним винаходом.

У деяких втіленнях непокриті/покриті сфероїди відстроченого вивільнення, гранули або матриксні мультичастинки, що містять оксикодон або сіль оксикодону, витримують поки не буде досягнута кінцева точка, при якій сфероїди, гранули або матриксні мультичастинки забезпечують стабільне розчинення. Кінцева точка тверднення може бути визначена шляхом порівняння профілю розчинення (кривої) дозованої форми після витримки в умовах зберігання при підвищеній температурі, наприклад, принаймні, один місяць при температурі 40°C та відносній вологості 75%. Отверджені композиції описані детально у Патентах США №5,273,760; 5,286,493; 5,500,227; 5,580,578; 5,693,476; 5,681,585; та 6,024,982. Інші приклади композицій відстроченого вивільнення, що можуть використовуватися згідно з даним винаходом, включають Патенти США №5,324,351; 5,356,467; та 5,472,712.

У доповнення до вказаних вище інгредієнтів, сфероїди, гранули або матриксні мультичастинки можуть також включати прийнятну кількість інших матеріалів, наприклад, розріджувачів, лубрикантів, зв'язуючих, добавок для поліпшення процесу грануляції, барвників та агентів для надання ковкості, що є традиційними у галузі фармацевтики у кількості до приблизно 50ваг.% композиції, при бажанні. Кількості цих додаткових матеріалів будуть достатніми для забезпечення бажаного ефекту в бажаних композиціях за винаходом.

Специфічні приклади фармацевтично прийнятних носіїв та наповнювачів, що можуть використовуватися для створення пероральних дозованих форм описані у «Керівництві з фармацевтичних наповнювачів» Американської Фармацевтичної Асоціації (1986), що введено у дану заявку як посилання.

Також встановлено, що додання невеликої кількості тальку до покриття відстроченого вивільнення зменшує тенденцію водної дисперсії до злипання під час процесу обробки та діє як агент для полірування.

Осмотичні дозовані форми відстроченого вивільнення

Дозовані форми відстроченого вивільнення згідно з даним винаходом можуть також бути приготвлені як осмотичні дозовані композиції. Осмотичні дозовані форми бажано включають двошарове ядро, що містить шар лікарського засобу та шар для доставки або розкриття, де двошарове ядро оточене напівпроникною стінкою та необов'язково має, принаймні, один пропускний канал, що там розміщений.

Вираз «пропускний канал», як такий, що використовується для цілей даного винаходу, включає апертуру, отвори, пори, пороподібні елементи, через які оксикодон або його сіль можуть викачуватися, дифузувати або мігрувати по волокнах, капілярним трубкам, верхньому шару пор, поровим вставкам, мікропоровим членам або поровим композиціям. Пропускний канал може також включати сполуку, яка руйнує стінку у рідкому оточенні використання для одержання, принаймні, одного пропускного каналу. Представники сполук для утворення пропускного каналу включають полі(гліколеву) кислоту або полі(молочну)кислоту, що роз'їдають стінку; желатиновий філамент; рухливий у воді полівініловий спирт; вилужувальні сполуки, такі, як рухливі у воді пороутворювальні полісахариди, кислоти, солі або оксиди. Пропускний канал може утворюватися шляхом вилужування компоненту із стінки, такого, як сорбітол, сахароза, лактоза, мальтоза або фруктоза для утворення просторового порового пропускного каналу для відстроченого вивільнення. Пропускний канал може мати будь-яку конфігурацію, таку як кругла, трикутна, квадратна та еліптична для сприяння відстроченому вивільненню оксикодону або його солі з дозованої форми. Дозована форма може бути приготовлена з одним або більше пропускних каналів, що просторово відокремлені один від одного на одній або більше поверхні дозованої форми. Пропускний канал та обладнання для створення пропускного каналу розкриті у патентах США №3,845,770; 3,916,899; 4,063,064 та 4,088,864. Пропускні канали, що мають певну просторову форму, розміри та адаптовані як пори для вивільнення шляхом водного витравлювання для забезпечення пор для вивільнення з певною швидкістю, розкриті у Патентах США №4,200,098 та 4,285,987.

У деяких втіленнях двошарове ядро включає шар лікарського засобу з оксикодоном або його сіллю та шар для переміщення або розкриття. У деяких втіленнях шар лікарського засобу може також включати, принаймні, один полімерний гідрогель. Полімерний гідрогель може мати середню молекулярну вагу від приблизно 500 до приблизно 6,000,000. Приклади полімерних гідрогелів включають, але не обмежені, мальтодекстриновий полімер формули $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, де n дорівнює від 3 до 7,500, при цьому мальтодекстриновий полімер має середню молекулярну вагу від 500 до 1,250,000; полі(алкіленоксид) представляє, наприклад, полі(етиленоксид) та полі(пропіленоксид), що мають середню молекулярну вагу від 50,000 до 750,000, та більш специфічно представляє собою полі(етиленоксид), що має середню молекулярну вагу, принаймні, і 100,000, 200,000, 300,000 або

400,000; лужну карбоксиалкілцелюлозу, де лужним металом є натрій або калій, алкіл представляє собою метил, етил, пропіл або бутіл з молекулярною вагою від 10,000 до 175,000; та співполімер етилен-акрилової кислоти, включаючи метакрилову та етакрилову кислоту з середньою молекулярною вагою від 10,000 до 500,000.

У деяких втіленнях даного винаходу шар переміщення або розкриття включає осмополімер. Приклади осмополімерів включають, але не обмежені, члени, вибрані з групи, яка складається з поліалкіленоксиду та карбоксіалкілцелюлози. Поліалкіленоксид має середню молекулярну вагу від 1,000,000 до 10,000,000. Поліалкіленоксид може бути членом, вибраним з групи, яка складається з поліметиленоксиду, поліетиленоксиду, поліпропіленоксиду, поліетиленоксиду, що має середню молекулярну вагу 1,000,000, поліетиленоксиду, що має середню молекулярну вагу 5,000,000, поліетиленоксиду, що має середню молекулярну вагу 7,000,000, перехресно зв'язаного поліметиленоксиду, що має молекулярну вагу 1,000,000, та поліпропіленоксиду, що має середню молекулярну вагу 1,200,000. Типовий осмополімер карбоксіалкілцелюлоза включає представників, що вибрані з групи, яка складається з лужної карбоксиалкілцелюлози, карбоксиметилцелюлози натрію, карбоксиметилцелюлози калію, карбоксіетилцелюлози натрію, карбоксиметилцелюлози літію, карбоксіетилцелюлози калію, карбоксіалкілгідроксіалкілцелюлози, карбоксиметилгідроксіетилцелюлози, карбоксіетилгідроксіетилцелюлози, карбоксиметилгідроксипропілцелюлози. Співполімери, що використовуються для шару переміщення, демонструють градієнт осмотичного тиску через напівпроникну стінку. Осмополімери поглинають рідину, що потрапляє у дозовану форму і, таким чином, набухають та розширюються як осмотичний гідрогель (що також відомий як осмогель), таким чином, вони виштовхують оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль з осмотичної дозованої форми.

Шар для виштовхування може також включати одну або більше осмотично ефективних сполук, що також відомі як осмоагенти та як осмотично ефективні розчини. Вони поглинають рідину з оточуючого середовища, наприклад, з шлунково-кишкового тракту, що потрапляє у дозовану форму, та впливають на кінетику доставки шару переміщення. Приклади осмотично активних сполук включають представників, що вибрані з групи, яка складається з осмотичних солей та осмотичних карбогідратів. Приклади специфічних осмоагентів включають, але не обмежені, хлорид натрію, хлорид калію, сульфат магнію, фосфат літію, хлорид літію, фосфат натрію, сульфат калію, сульфат натрію, фосфат калію, глюкозу, фруктозу та мальтозу.

Шар виштовхування може необов'язково включати гідроксипропілалкілцелюлозу, що має середню молекулярну вагу від 9,000 до 450,000. Гідроксипропілалкілцелюлоза є представником, вибраним з групи, яка складається з гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілетилцелюлози,

гідроксипропілізопропілцелюлози, гідроксипропілбутилцелюлози та гідроксипропілпентилцелюлози.

Шар виштовхування необов'язково може включати нетоксичний пігмент або барвник. Приклади пігментів або барвників включають, але не обмежені барвниками, перерахованими для застосування у продуктах харчування та лікарських засобах (FD&C), наприклад, такі, як FD&C No.1 голубий барвник, FD&C No.4 червоний барвник, червоний оксид заліза, жовтий оксид заліза, діоксид титану, вуглецевий чорний, а також індіго.

Шар для виштовхування також необов'язково може включати антиоксидант для інгібування окиснення інгредієнтів. Деякі приклади включають, але не обмежені, представників, вибраних з групи, яка складається з аскорбінової кислоти, аскорбілпальмітату, бутилизованого гідроксианізола, суміші 2 та 3 третинного бутіл-4-гідроксианізола, бутилизованого гідрокситолуола, ізоаскорбату натрію, дигідрогваретової кислоти, сорбату калію, бісульфату натрію, метабісульфату натрію, сорбінової кислоти, аскорбату калію, вітаміну Е, 4-хлоро-2,6-дитрет.бутилфенолу, альфа-токоферолу та пропілгалату.

У деяких альтернативних втіленнях дозована форма включає гомогенне ядро, що містить оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль, фармацевтично прийнятний полімер (наприклад, поліетиленоксид), необов'язково дезінтегрант (наприклад, полівінілпіролідон), необов'язково, енхансер абсорбції (наприклад, жирну кислоту, сурфактант, хелатуючий агент, солі жовчних кислот, тощо). Гомогенне ядро оточене напівпроникною стінкою, що має пропускний канал (як визначено вище) для вивільнення оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі.

У деяких втіленнях напівпроникна стінка включає представника, вибраного з групи, яка складається з полімеру естеру целюлози, полімеру етеру целюлози та полімеру естеру-етеру целюлози. Типові представники полімерів стінки включають представника, вибраного з групи, що складається з ацилату целюлози, діацилату целюлози, триацилату целюлози, ацетату целюлози, діацетату целюлози, триацетату целюлози, алкенілатів моно-, ди та трицелюлози та алкінілатів моно-, ди та трицелюлози. Полі(целюлоза), що використовується для даного винаходу, включає полі(целюлозу), що має середню молекулярну вагу від 20,000 до 7,500,00.

Додаткові напівпроникні полімери для цілей даного винаходу включають ацетат ацетальдегіддиметилцелюлози, етилкарбамат целюлозаацетату, ацетат метилкарбаматцелюлози, целюлозадіацетат, пропілкарбамат, ацетат діетиламіноацетатцелюлози; напівпроникний поліамід; напівпроникний поліуретан; напівпроникний сульфонований полістирен; напівпроникний поперечно-зв'язаний полімер, утворений шляхом співсадження поліаніону та полікатиону, як розкрито у патентах США №3,173,876; 3,276,586; 3,541,005; 3,541,006 та 3,546,876; напівпроникні полімери, що розкриті Loeb та Sourirajan у патенті США №3,546,876; напівпроникні перехресно-зв'язані полістирени; напівпроникний перехресно-зв'язаний

полі(стиренсульфонат натрію); напівпроникні перекресно-зв'язані полі(вінілбензилтриметил хлорид амонію); та напівпроникні полімери, що володіють рідинною проникністю від $2,5 \times 10^{-8}$ до $2,5 \times 10^{-2}$ (см²/год·атм), що виражається на атмосферу різниці гідростатичного або осмотичного тиску через напівпроникну стінку. Інші полімери, корисні для цілей даного винаходу, відомі з рівня техніки за патентами США №3,845,770; 3,916,899; та 4,160,020; та є описаними у Керівництві з загальних полімерів, Scott, J.R. та W.J.Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

У деяких втіленнях бажано, щоб напівпроникна стінка була нетоксичною, інертною та підтримувала свою фізичну та хімічну цілісність під час періоду розподілу лікарського засобу. У деяких втіленнях дозована форма включає зв'язуюче. Приклад зв'язуючого включає, але не обмежується, терапевтично прийнятний вініловий полімер, що має середню молекулярну вагу від 5,000 до 350,000, і є представником, вибраним з групи, яка складається з полі-п-вініламіду, полі-п-вінілацетаміду, полі(вінілпіролідону), що також відомий, як полі-п-вінілпіролідон, полі-п-вінілкапролактон, полі-п-вініл-5-метил-2-піролідон та співполімери полі-п-вініл-піролідону з представником, вибраним з групи, яка складається з вінілацетату, вінілового спирту, хлориду вінілу, фториду вінілу, бутирату вінілу, лауреату вінілу та стеарату вінілу. Інші зв'язувальні агенти включають, наприклад, гуміарабік, крохмаль, желатин та гідроксипропілалкілцелюлозу з молекулярною вагою від 9,200 до 250,000.

У деяких втіленнях дозована форма включає лубрикант, який може використовуватися під час виготовлення дозованої форми для запобігання приклеювання до стінок форми. Приклади лубрикантів включають, але не обмежені, стеарат магнію, стеарат натрію, стерінову кислоту, стеарат кальцію, олеат магнію, олеїнову кислоту, олеат калію, каприлову кислоту, стеарил фумарат натрію та пальмітат магнію.

У деяких бажаних втіленнях даний винахід включає терапевтичну композицію, що містить від 1 до 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, від 25 до 500мг полі(алкіленоксиду), що має середню молекулярну вагу від 150,000 до 500,000, від 1 до 50мг полі(вінілпіролідону), що має середню молекулярну вагу 40,000 та від 0 до 7,5мг лубриканта.

У деяких втіленнях винахід також забезпечує спосіб введення від 1 до 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі шляхом перорального введення від 1 до 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові у дозованій формі, що містить напівпроникну стінку, що є проникною для біологічних водних рідин та непроникною для проходження оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, при цьому напівпроникна стінка оточує внутрішній простір, що містить оксикодонову лікарську композицію, та композицію для вивільнення оксикодону, при цьому оксикодонова лікарська композиція містить від 1 до 640мг оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі, від 25 до 500мг по-

лі(алкіленоксиду), що має середню молекулярну вагу від 150,000 до 500,000, від 1 до 50мг полі(вінілпіролідону), що має середню молекулярну вагу 40,000, та від 0 до 7,5мг лубриканту, при цьому композиція для виштовхування оксикодону містить від 15 до 250мг полі(алкіленоксиду), що має середню молекулярну вагу від 3,000,000 до 7,500,000, від 0 до 75мг осмоагенту, від 1 до 50мг гідроксиалкілцелюлози, від 0 до 10мг оксиду заліза, від 0 до 10мг лубриканту та від 0 до 10мг антиоксиданту; при цьому пропускний канал у напівпроникній стінці для проходження оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі з дозованої форми. Всмоктування рідини через напівпроникну стінку у дозовану форму спричинює той факт, що композиція оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі вивільняється, а композиція для виштовхування збільшується в об'ємі та виштовхує композицію оксикодону або його солі через пропускний канал, завдяки цим поєднанням операцій, що мають місце у дозованій формі, оксикодон або його сіль доставляється в терапевтично ефективній дозі при швидкості, що контролюється протягом відстроченого періоду часу.

Дозовані форми за даним винаходом можуть необов'язково бути вкриті одним або більше покриттями, прийнятними для регуляції вивільнення або для захисту композиції. В одному втіленні покриття забезпечуються таким чином, щоб дозволити проводити або рН-залежне або рН-незалежне вивільнення, наприклад, коли піддається дії шлунково-кишкового соку. Коли є бажаним рН-незалежне покриття, то покриття призначене для досягнення оптимального вивільнення, незважаючи на зміни рН у рідині навколишнього середовища, наприклад, у шлунково-кишковому тракті. Інші переважні втілення включають рН-залежне покриття, що вивільняє оксикодон або його фармацевтично прийнятну сіль у бажаних ділянках шлунково-кишкового тракту, наприклад, у шлунку або тонкому кишечнику, так, що забезпечується абсорбційний профіль, який здатний до забезпечення протягом, принаймні, двадцяти годин або більше годин, анальгетичний ефект пацієнтові. Також можливо створити композицію таким чином, що вона вивільняє частину дози в одній бажаній ділянці шлунково-кишкового тракту, наприклад, у шлунку та вивільняє кількість дози, що залишилася, в іншій ділянці шлунково-кишкового тракту, наприклад, у тонкому кишечнику.

Композиції згідно з винаходом, що використовують рН-залежне покриття, можуть також справляти ефект повторюваної дії, завдяки чому незахищений лікарський засіб наноситься на покриття, яке захищає лікарський засіб від дії шлункового соку, і при цьому лікарський засіб вивільняється у шлунку, у той час, як його частина, що залишилася, яка захищена покриттям від дії шлункового соку вивільняється у нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Покриття, які є рН-залежними та можуть використовуватися згідно з даним винаходом, включають матеріал відстроченого вивільнення, такий, як, наприклад, шелак, целюлозаацетатфталат (CAP), полівінілацетатфталат (PVAP),

гідроксипропілметилцелюлозафталат та співполімери естеру метакрилової кислоти, зеїн, тощо.

У деяких втіленнях даного винаходу ефективно кількість оксикодону або його фармацевтично прийнятної солі у формі, що вивільняється негайно, включається у композицію. Форма оксикодону або солі оксикодону включається у кількості, яка є ефективною для зменшення часу досягнення максимальної концентрації оксикодону у крові (наприклад, плазмі крові), так, що значення T_{max} зменшується. Шляхом включення такої ефективною кількості оксикодону, що вивільняється негайно або його солі в одиничній дозі, дослідями показано, що відносно високі рівні болю у пацієнтів можуть бути зменшені. У таких втіленнях ефективна кількість оксикодону або солі оксикодону у формі негайного вивільнення можуть знаходитися на покритті таблетки за даним винаходом. Наприклад, якщо відстрочене вивільнення оксикодону або солі оксикодону з композиції відбувається завдяки покриттю відстроченого вивільнення, шар негайного вивільнення може бути нанесений на поверхню таблеток, де оксикодон або сіль оксикодону введена у матрикс відстроченого вивільнення. Спеціаліст у даній області розуміє, що також існують інші альтернативні способи введення частини оксикодону або солі оксикодону для негайного вивільнення у складі композиції. Такі альтернативи охоплюються наведеними пунктами формули.

Ще в інших втіленнях дозовані форми відстроченого вивільнення за даним винаходом у доповнення до оксикодону або солі оксикодону можуть також включати неопіоїдний лікарський засіб, який може або не може впливати синергетично на оксикодон або сіль оксикодону. Такі неопіоїдні лікарські засоби будуть бажано забезпечувати додаткове знеболення, та включають, наприклад, аспірин; ацетамінофен; нестероїдні протизапальні лікарські засоби («NSAID»), наприклад, ібупрофен, кетопрофен, тощо; N-метил-D-аспартат (NMDA) антагоністи рецепторів, наприклад, морфінові, такі, як декстрометорфан або кетамін; інгібітори циклогенази-II («COX-II-інгібітори»); та/або антагоністи гліцинового рецептора.

У деяких втіленнях даного винаходу винахід дозволяє використовувати низькі дози оксикодону або солі оксикодону шляхом введення додаткових неопіоїдних анальгетиків, таких, як NSAID або інгібітор COX-2. При використанні знижених кількостей одного або обох лікарських засобів можуть бути зменшені побічні ефекти, асоційовані з ефективним лікуванням болю у людини.

Прийнятні нестероїдні протизапальні агенти включають ібупрофен, диклофенак, напрофен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенпрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мулопрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенова кислота, флупрофен, буклоксова кислота, індометацин, саліндак, толметін, зомепірак, тіопінак, зідометацин, ацететацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамінова кислота, меклофенамінова кислота, флуфенамінова кислота, ніфлуміцинова кислота, толфенамінова кислота,

дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам, їх фармацевтично прийнятні солі, їх суміші, тощо. Корисні дози цих лікарських засобів добре відомі середньому спеціалістові у даній галузі.

Антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA) добре відомі у даній галузі техніки, та охоплюють, наприклад, морфіни, такі, як декстрометорфан або декстрофан, кетамін або їх фармацевтично прийнятні солі. Для цілей даного винаходу термін «NMDA антагоніст», він також призначений для охоплення лікарських засобів, що, принаймні, частково інгібують основні внутрішньоклітинні наслідки активації NMDA-рецептора, наприклад, гангліозидів, такі, як GM₁ або GT_{1b}, фенотіазину, такого, як трифторперазин або нафталінсульфонамід, такий, як N-(6-амінотексил)-5-хлоро-1-нафталінсульфонамід. Ці лікарські засоби призначені для інгібування розвитку толерантності до та/або залежності від лікарських засобів, що викликають звикання, наприклад, наркотичних анальгетиків, таких, як морфін, кодеїн, тощо, які описані у патентах США №5,321,012 та 5,556,838 (обидва Mayer та ін.) та до лікування хронічного болю, що описано у патентах США №5,502,058 (Mayer та ін.). NMDA антагоніст може бути включений сам по собі або у комбінації з локальними анестетиками, такими, як лідокаїн, як описано у наведених вище патентах Mayer та ін.

Лікування хронічного болю шляхом використання антагоністів гліцинового рецептора та ідентифікація таких лікарських засобів описане у патентах США №5,514,680 (Weber та ін.)

COX-2 інгібітори були описано у даній галузі техніки, крім того, описано багато хімічних структур для одержання ефекту інгібування циклогенази-2. COX-інгібітори описані, наприклад, у патентах США №5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944 та 5,130,311. Окремі бажані інгібітори COX-2 включають целококсид (SC-58635), DUP-697? Флосулід (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2-нафтилоцтову кислоту (6-MNA), МК-966 (що також відомий як Vioxx), набуметон (пролікарська форма для 6-MNA), німезулід, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; або їх комбінацію з оксикодоном або сіллю оксикодону. Альтернативно, призначають приблизно від 0,25мг до 7г на пацієнта на день інгібітора COX-2 у комбінації з оксикодоном або сіллю оксикодону.

Ще в інших втіленнях неопіоїдний лікарський засіб може включатися для забезпечення бажаного ефекту, відмінного від знеболювання, наприклад, протикашлеві, відхаркувальні, деконгестанти, антигістамінові лікарські засоби, локальні анестетики, тощо.

Додатковий (неопіоїдний) терапевтично активний агент може бути включений у форму відстроченого вивільнення або форму для негайного вивільнення. Додатковий лікарський засіб може бути введений у матрикс для відстроченого вивільнення разом з оксикодоном або сіллю оксикодону, може бути введений у дозовану форму як порошок, гранулят, тощо, може бути введений як окре-

мий шар відстроченого вивільнення або шар для негайного вивільнення.

Пероральні тверді дозовані форми для відстроченого вивільнення за даним винаходом можуть бути обмеженими опіоїдами. Пероральні тверді дозовані форми для відстроченого вивільнення за даним винаходом можуть бути дозовані на суттєво нижчі добові дози у порівнянні з традиційними продуктами для негайного вивільнення, без суттєвої різниці в анальгетичній ефективності. При порівнянні добових доз краща ефективність може бути результатом використання пероральних твердих дозованих форм за даним винаходом у порівнянні з традиційними продуктами негайного вивільнення.

Даний винахід далі може бути більш повно описаний при посиланні на приклади, які його супроводжують. Зрозуміло, проте, що наступний опис є тільки ілюстративним та не може ніяким чином обмежити узагальнення винаходу, описаного вище.

Приклад 1

Матричні таблетки з тривалим вивільненням Оксикодону одержують зі складом приведеним в Таблиці 1 нижче:

Таблиця 1

Інгредієнт	Амт/одиниця (мг)	Амт/заміс (грам)
Оксикодон HCl	30,0	150,0
Висушена розпиленням лактоза	50,0	250,0
Повідон	8,0	40,0
Еуградїт RS30D (твердий)	50,0	250,0
Триацетин	6,0	30,0
Стеариловий спирт	70,0	350,0
Тальк	4,0	20,0
Стеарат магнію	2,0	10,0
Опадри червоний YS1-15597-A	10,0	50,0
Очищена вода	*	*
Загалом	230,0	1150,0

* Використовувалась для одержання і залишалась в продукті тільки як залишкова вологість

Згідно з наступною методикою:

1. Гранулювання: напилували дисперсію Еуградїт/Триацетин на Оксикодон HCl, висушену розпиленням лактозу і повідон використовуючи гранулятор з псевдозрідженим шаром.

2. Розмелювання: Продукт гранулювання пропускали крізь млин з приблизно 1мм отворами (18 сито).

3. Воскування: Розплавлений стеариловий спирт приблизно при 50°C додавали до розмеленого грануляту використовуючи міксер з високим ступенем зсуву. Залишали для охолодження до кімнатної температури на піддонах або в псевдозрідженому шарі.

4. Розмелювання: Пропускали охолоджений гранулят крізь млин з ситом приблизно 18.

5. Змащування: Змащували гранулят тальком і стеаратом магнію використовуючи міксер.

6. Пресування: При пресування грануляту в таблетки використовуючи прес для таблетування Kilian®.

7. Нанесення плівки: Використовували роторний випаровувач для нанесення на таблетки водорозчинного плівкового покриття.

Приклад 2

Осмотичні таблетки з тривалим вивільненням Оксикодону одержують з формулою приведеною в Таблиці 2 нижче:

Таблиця 2

Інгредієнт	Амт/одиниця (мг)
Шар лікарського засобу:	
Оксикодон HCl	35,20
Поліетиленоксид	130,24
Повідон	8,8
Стеарат магнію	1,76
Витискний шар:	
Поліетиленоксид	85,96
Хлорид натрію	40,50
Гідроксипропілметилцелюлоза	6,75
Оксид заліза	1,35
Стеарат магнію	0,34
ВНТ	0,10
Напівпроникна плівка:	
Ацетат целюлози	38,6

Дозовану форму, що має приведений вище склад одержують згідно з наступною методикою:

Спочатку, змішують 175г гідрохлориду оксикодону, 647,5г полі(етиленоксиду) з середньою молекулярною вагою 200000 і 43,75г полі(вінілпіролідону), що має середню молекулярну вагу ~ 40000 і перемішують протягом 10 хвилин. Потім, до перемішаного матеріалу додають 331г денатурованого безводного спирту і перемішують суміш протягом 10 хвилин. Потім, вологий гранулят пропускають крізь 20 сито, залишають висихати при кімнатній температурі протягом 20 годин і потім пропускають крізь 16 сито. Далі, гранулят переносять у міксер і змащують 8,75г стеарату магнію.

Потім, наступним чином одержують витискний або виштовхуючий склад для виштовхування композиції оксикодон HCl з дозованої форми: спочатку 3910г гідроксипропілметилцелюлози, що має середню молекулярну вагу 11200 розчиняють в 45339г води. Потім, 101г бутилового гідрокситолуолу розчиняють в 650г денатурованого безводного спирту. Далі, до спиртового розчину бутилового гідрокситолуолу при перемішуванні додають 2,5кг водного розчину гідроксипропілметилцелюлози.

Потім, завершують одержання зв'язуючого розчину шляхом додавання водного розчину, що містить гідроксипропілметилцелюлозу, яка зали-

шалась, до спиртового розчину бутилизованого гідрокситолуолу.

Далі, 36000г хлориду натрію подрібнюють, використовуючи млин Quadro Compile, споряджений 21 ситом. Потім, 1200г оксиду заліза пропускають крізь 40 сито. Потім, подрібнені матеріали і 76400г фармацевтично прийнятного полі(етиленоксиду), що має середню молекулярну вагу 7500000, 2500г гідроксипропілметилцелюлози, що має середню молекулярну вагу 11200 додають до барабану гранулятора з псевдозрідженим шаром Glatt®. Барабан приєднують до гранулятора і починають процес гранулювання. Далі, сухі порошки суспендують на повітрі і змішують протягом 10 хвилин. Потім, зв'язувальний розчин розпилюють з 3 форсунок на порошок. Гранулювання контролюють протягом процесу наступним чином: загалом розчин розпилюють із швидкістю 800г/хв; температура вводу 43°C і потік повітря 4300м³/г. В кінці розпилення розчину, 45033г, одержані гранульовані часточки з покриттям піддають висушуванню протягом 35 хвилин.

Гранули з покриттям подрібнюють використовуючи млин Quadro Comilg з 8 ситом. Гранулянт переносять у очистний барабан Tote® і змішують з 281,7г змащувального агенту, стеарат магнію.

Далі, композицію лікарського засобу, що містить гідрохлорид оксикодону і виштовхувальну композицію пресують у двошарові таблетки на таблетувальному пресі Kilian®. Спочатку, 176мг композиції гідрохлориду оксикодону додають до заглиблення матриці і припресовують, потім, додають 135мг виштовхувальної композиції і шари пресують при тиску головки 3 метричні тони на 11/32 дюйми (0,873см) діаметру, що містить приведені шари.

Двошарові конструкції покривають напівпроникною плівкою. Плівку формують з композиції, що містить 100% ацетату целюлози, що має 39,8% ацетильних груп. Плівкоутворювальну композицію розчиняють в ацетон.вода (95:5 ваг:ваг) з одержанням 4% розчину твердої речовини. Плівкоутворювальну композицію напильють на і навколо двошарової конструкції в 24 дюймовому (60см) пристрої Vector® Hi-Coater. Далі, просвердлюють один 20міл (0,508мм) вихідний канал у напівпроникній плівці з'єднуючи шар оксикодону з зовнішнім шаром дозованої форми. Залишковий розчинник видаляють шляхом висушування протягом 72 годин при 45°C і вологості 45%. Далі, осмотичні дозовані системи висушують протягом 4 годин при 45°C видаляючи надлишок вологи. Дозовані форми одержані таким чином містять 35,20мг оксикодон HCl, 130,24мг полі(етиленоксиду) з середньою молекулярною вагою 200000, 8,80мг полі(вінілпіролідону) з середньою молекулярною вагою 40000 і 1,76мг стеарату магнію. Виштовхувальна композиція містить 85,96мг полі(етиленоксиду) з середньою молекулярною вагою 7500000, 40,50мг хлориду натрію, 6,75мг гідроксипропілметилцелюлози, 1,35мг червоного оксиду заліза, 0,34мг стеарату магнію і 0,10мг бутилизованого гідрокситолуолу. Напівпроникна плівка містить 38,6мг ацетату целюлози, що містить

39,8% ацетильних груп. Дозована форма містить один вихідний канал, 20міл (0,508мм).

Приклад 3

Осмотичні таблетки з тривалим вивільненням Оксикодону одержують зі складом приведеним в Таблиці 3 нижче:

Таблиця 3

Інгредієнт	Відсоток
Шар лікарського засобу:	Відсоток лікарського засобу
Оксикодон HCl	28,8
Поліетиленоксид	64,2
Повідон	6
Стеарат магнію	1
Витискний шар:	Відсоток витискного шару
Поліетиленоксид	63,675
Хлорид натрію	30
Гідроксипропілметилцелюлоза	5
Оксид заліза	1
Стеарат магнію	0,25
ВНТ	0,075
Напівпроникна плівка:	Відсоток напівпроникної плівки
Ацетат целюлози	95
Поліетиленгліколь	5

Дозовану форму, що має приведений вище склад одержують згідно з наступною методикою:

Спочатку, 1728г гідрохлориду оксикодону, 3852г полі(етиленоксиду) з середньою молекулярною вагою 200000 і 360г полі(вінілпіролідону), що має середню молекулярну вагу 40000 додають до планетарного змішувального бункеру. Потім, сухі матеріали змішують протягом 10 хвилин. Потім, до матеріалу, що перемішується, обережно протягом 15 хвилин додають 1616г денатурованого безводного етилового спирту. Потім, свіжоодержаний вологий гранулянт пропускають крізь 20 сито, залишають висихати при кімнатній температурі протягом 20,5 годин і потім пропускають крізь 16 сито. Далі, гранулянт переносять у планетарний міксер і змішують з 8,75г лубриканту, стеарат магнію.

Потім, наступним чином одержують витискний склад: спочатку одержують зв'язувальний розчин шляхом розчинення 3910г гідроксипропілметилцелюлози, що має середню молекулярну вагу 11200, в 45339г води. Потім, 101г бутилизованого гідрокситолуолу розчиняють в 650г денатурованого безводного спирту. Приблизно 2,5кг розчину гідроксипропілметилцелюлоза/вода додають при перемішуванні до розчину бутилований гідрокситолуол/спирт. Потім, завершують одержання зв'язувального розчину шляхом додавання при постійному перемішуванні розчину гідроксипропілметилцелюлоза/вода до розчину бутилований гідрокситолуол/вода.

Далі, подрібнюють 36000г хлориду натрію, використовуючи млин Quadro Compile, споряджений 21 ситом для зменшення розміру часточок хлориду натрію. Для зменшення розміру часточок матеріалів може бути використаний струменевий млин

з 21 ситом. Потім, 1200г оксиду заліза пропускають крізь 40 сито. Потім, всі подрібнені матеріали, 76400г фармацевтично прийнятого полі(етиленоксиду), що має середню молекулярну вагу 7500000, 2500г гідроксипропілметилцелюлози, що має середню молекулярну вагу 11200 додають до барабану гранулятора з псевдозрідженим шаром Glatt®. Барабан приєднують до гранулятора і починають процес гранулювання. Далі, сухі порошки суспендують на повітрі і змішують протягом 10 хвилин. Потім, зв'язувальний розчин розпиляють з 3 форсунок на порошок.

Під час розпилення зв'язувального розчину, мішочні фільтри збовтують 10 секунд через кожні 1,5 хвилин для відокремлення будь-яких можливих порошкових відкладень. В кінці розпилення розчину, одержані 45033г часточок з нанесеним покриттям піддають висушуванню протягом 35 хвилин. Установку зупиняють і гранули з покриттям видаляють з гранулятора. Гранули з покриттям подрібнюють використовуючи Quadro Cotti з 8 ситом. Гранулят переносять у очисний барабан Tote® і змішують з 281,7г змащувального агенту, стеарат магнію.

Далі, лікарську композицію оксикодон HCl і виштовхувальну композицію пресували в двошарову таблетку на таблетувальному пресі Kiiap®. Спочатку, 434мг композиції оксикодон HCl додають до заглиблення матриці і припресовують, потім, додають 260мг виштовхувальної композиції і шари пресують при тиску головки 3 метричні тони на 0,700" (1,78см) × 0,375" (0,95см) овал контактування шаруватої конструкції.

Двошарову конструкцію покривають напівпроникною плівкою. Плівку формують з композиції, що містить 95% ацетату целюлози, що має 39,8% ацетильних груп, і 5% поліетиленгліколю, що має середню молекулярну вагу 3350. Плівкоутворювальну композицію розчиняють в ацетон:вода (95:5 ваг:ваг) з одержанням 4% розчину твердої речовини. Плівкоутворювальну композицію напильють на і навколо двошарової конструкції в 24" пристрої VectorHi® Coater.

Далі, в напівпроникній плівці просвердлюють два 30міл (0,762мм) вихідні канали, з'єднуючи шар лікарського засобу з зовнішньою дозованою системою. Залишковий розчинник видаляють висушуванням протягом 48 годин при 50°C і вологості 50%. Далі, осмотичні дозовані форми висушують протягом 4 годин при 50°C видаляючи надлишок вологи. Дозована форма одержана таким чином містить 28,8% оксикодон HCl, 64,2% полі(етиленоксиду), що має середню молекулярну вагу 200000, 6% полі(вінілпіролідону), що має середню молекулярну вагу 40000, і 1% стеарату магнію. Виштовхувальна композиція містить 63,675% полі(етиленоксиду), що має середню молекулярну вагу 7000000, 30% хлориду натрію, 5% гідроксипропілметилцелюлози, що має середню молекулярну вагу 11200, 1% оксиду заліза, 0,075% бутилованого гідроксипропілметилцелюлозу і 0,25% стеарату магнію. Напівпроникна плівка містить 95ваг.% ацетату целюлози, що містить 39,8% ацетильних груп, і 5,0ваг.% поліетиленгліколю, що має середню молекулярну вагу 3350. Дозована форма містить два

вихідні канали, 30міл (0,762мм) і має швидкість вивільнення гідрохлориду оксикодону приблизно 5мг/г.

Дозована форма в наступних втіленнях може містити 65ваг.% - 100ваг.% полімеру целюлози, де полімер вибирають з групи, що містить естер целюлози, діестер целюлози, триестер целюлози, етер целюлози, естер-етер целюлози, ацетат целюлози, діацетат целюлози, триацетат целюлози, бутиратацетату целюлози і їм подібні. Плівка також може містити від 0ваг.% до 40ваг.% целюлози, що вибирають з групи, яка містить гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу і від 0ваг.% до 20ваг.% поліетиленгліколю. Загалом кількість всіх компонентів, що входять до складу плівки еквівалентна 100ваг.%. Напівпроникні полімери корисні для виготовлення плівки дозованої форми описані в патентах US 3845770; 3916899; 4008719; 4036228 і 4111201.

Плівка в інших переважних втіленнях способів містить селективнопроникний етер целюлози, етилцелюлози. Етилцелюлоза містить етоксигрупи з ступенем заміщення, приблизно від 1,4-3, еквівалентною вмісту етокси 40%-50%, і в'язкістю в інтервалі від 7 до 100 сантипуаз або вище. Більш особливо, плівка містить 45ваг.% - 80ваг.% етилцелюлози, від 5ваг.% до 30ваг.% гідроксипропілцелюлози і від 5ваг.% до 30ваг.% поліетиленгліколю, з загальною відсотковим вмістом всіх компонентів, що входять до складу плівки, еквівалентним 100ваг.%. В іншому втіленні плівка містить 45ваг.% - 80ваг.% етилцелюлози, від 5ваг.% до 30ваг.% гідроксипропілцелюлози, від 2ваг.% до 20ваг.% полівінілпіролідону, із загальним вмістом всіх компонентів, що входять до складу плівки, еквівалентним 100ваг.%.

Приклад 4

Капсули з тривалим вивільненням 10мг Оксикодону одержували з формулою приведеною в Таблиці 4 нижче:

Таблиця 4

Інгредієнт	Амт/одинаця (мг)
Оксикодон HCl	10,0
Стеаринова кислота	8,25
Стеариловий спирт	24,75
Еуградіт RS30D (твердий)	77
Загалом	120,0

Рецептуру описану вище одержували згідно з наступною методикою:

1. Пропускають пластівці стеаринового спирту крізь ударний млин.

2. Змішують Оксикодон HCl, стеаринову кислоту, стеариловий спирт і Еуградіт RSPO в придатному блендері/міксері.

3. Безперервно подають змішаний матеріал у двоопатевий екструдер при підвищеній температурі і збирають одержані штранци на конвеєр.

4. Залишають штранци охолоджуватись на конвеєрі.

5. Розрізають штранци на 1мм гранули використовуючи гранулятор.

6. Просівають гранули на тонкодисперсні і великодисперсні гранули до прийнятних розмірів приблизно 0,8-1,4мм.

7. Наповнюють капсули з вагою 120мг/капсула (наповнюють капсули розміру номер 2).

Потім визначали розчинення гранул використовуючи наступну методику: Використовували пристрій USP 1 (корзина) з волоконно-оптичним УФ моніторингом при 282нм і розчиненні при 100об/хв в 900мл штучної шлункової рідини (ШШР) і в 900мл штучної кишкової рідини (ШКР).

Параметри розчинення приведені в Таблиці 4А нижче:

Таблиця 4А

Час (години)	% Розчинення в ШШР	% Розчинення в ШКР
1	15	10
2	22	15
4	32	22
8	44	29
12	53	34
18	62	40
24	66	44

Приклад 5

Капсули з тривалим вивільненням 160мг Оксикодону одержували з формулою приведеною в Таблиці 5 нижче:

Таблиця 5

Інгредієнт	Амт/одиниця (мг)
Оксикодон HCl	160
Стеаринова кислота	80
Стеариловий спирт	20
Еуградїт RS30D (твердий)	140
Загалом	400

Рецептуру описану вище одержували згідно з наступною методикою:

1. Пропускають пластівці стеарилового спирту крізь ударний млин.

2. Змішують Оксикодон HCl, стеаринову кислоту, стеариловий спирт і Еуградїт RSPO в придатному блендері/міксері.

3. Безперервно подають змішаний матеріал у дволопатеий екструдер при підвищеній температурі і збирають одержані штранци на конвеєр.

4. Залишають штранци охолоджуватись на конвеєрі.

5. Розрізають штранци на 1мм гранули використовуючи гранулятор.

6. Просівають гранули на тонкодисперсні і великодисперсні гранули до прийнятних розмірів приблизно 0,8-1,4мм.

7. Наповнюють капсули з вагою 400мг/капсула (наповнюють капсули розміру номер 00).

Методика розчинення:

Потім визначали розчинення гранул, використовуючи наступну методику: Використовували пристрій USP 1 (корзина) з волоконно-оптичним УФ моніторингом при 282нм і розчиненні при 100об/хв в 900мл штучної шлункової рідини (ШШР) і в 900мл штучної кишкової рідини (ШКР).

Параметри розчинення вказано вище рецептури приведені в Таблиці 5А нижче:

Будь-ласка відзначте, що Таблиця 5А не має хибних даних.

Таблиця 5А

Час (години)	% Розчинення в ШШР	% Розчинення в ШКР
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

Багато інших варіацій представленого винаходу будуть очевидні фахівцю в цій галузі і формула винаходу приведена тут далі призначена для окреслення границь винаходу.