

Даний винахід відноситься до твердих дозованих лікарських форм, в яких активний інгредієнт вивільняється протягом тривалого періоду часу.

Важливим чинником, що впливає на швидкість абсорбції активного агента, що вводиться у вигляді таблетки або іншої твердої дозованої лікарської форми, і таким чином, на ефективність і безпеку даної лікарської форми, є швидкість розчинення даної дозованої форми в рідинах тіла людини або тварини.

Здатність компонентів лікарської форми впливати на швидкість вивільнення активного агента (агентів), таким чином, є основою так званих фармацевтичних препаратів з контрольованим вивільненням, тривалим вивільненням, уповільненим вивільненням, пролонгованою дією, які розробляються для продукування повільного рівномірного вивільнення і абсорбції активного агента протягом періоду, такого як години, дні, тижні або місяці. Переваги лікарських форм з контрольованим вивільненням включають зменшення необхідної частоти прийому лікарської речовини в порівнянні з дозованими формами з негайним вивільненням, що часто приводить до поліпшеного дотримання хворим схеми прийому лікарського засобу; підтримку відносно стабільної концентрації лікарської речовини в організмі, що приводить до уповільненого терапевтичного ефекту під час встановленого періоду часу; і зменшення частоти виникнення і інтенсивності небажаних побічних ефектів активного агента, внаслідок зменшення високих концентрацій в плазмі, яка часто відбувається після прийому дозованих форм з негайним вивільненням.

Запропоновано і розроблено багато матеріалів як матриць для контрольованого вивільнення активних агентів, тобто лікарських речовин, проліків і т.д. Вказані матеріали включають полімерні матеріали, такі як полівінілхлорид, поліетиленаміди, етилцелюлозу, силікон і полі(гідроксиметилметакрилат). [Див., наприклад, патент США №3087860 Endicott та ін.; патент США. №2987445 Levesque та ін.; Salomon та ін., Pharm. Acta Helv., 55, 174-182 (1980); Korsmeyer, Diffusion Controlled Systems: Hydrogels, Chap. 2, стор. 15-37 Polymers for Controlled Drug Delivery, Ed Tarcha, CRC Press, Boca Raton, Fla. США (1991); і Buri та інші, Pharm. Acta Helv. 55, 189-197 (1980)].

Для контрольованого вивільнення також використовувався крохмаль з високим вмістом амілози і, зокрема, останнім часом були досягнуті успіхи у використанні зшитого крохмалю з великим вмістом амілози. Наприклад, [патент США №5456921 (Mateescu та ін.), виданий 10 жовтня 1995, патент США №5616343 (Cartilier та ін.), виданий 1 квітня 1997, патент США №6284273 (Lenaerts та ін.), виданий 4 вересня 2001, патент США №6419957 (Lenaerts та ін.), виданий 16 липня 2002, і патент США №6607748 (Lenaerts та ін.), виданий 19 серпня 2003], розкривають тверді фармацевтичні дозовані одиниці з контрольованим вивільненням для перорального прийому у вигляді таблеток, що містять сухий порошок фармацевтичного продукту і сухий порошок зшитого крохмалю з високим вмістом амілози, в якому зшитий крохмаль з високим вмістом амілози включає суміш приблизно 10-60% від ваги амілопектину і приблизно 40-90% амілози.

Додаткові приклади матеріалів для контрольованого вивільнення включають Kollidon™ SR, що продається BASF (Німеччина), цей матеріал являє собою фізичну суміш полівінілацетату (ПВА) і полівінілпіролідону (повідон), як повідомляється, складений з приблизно 80% ПВА і 19% повідону, і приблизно 0,8% додецилсульфату натрію і приблизно 0,2% діоксиду кремнію як стабілізатора. У технічних даних BASF (липень 2001) описано, що Kollidon™ SR може бути використаний при створенні дозованих форм з матрицею для тривалого вивільнення, що включають таблетки, пілулі і гранули, і що при виробництві фармацевтичних лікарських форм можуть бути застосовані різні технології, такі як пряме пресування, роликове пресування, волога грануляція і екструзія. Деякі публікації патентів надають додаткову інформацію про суміш ПВА-повідон: [публікація патенту США №2001/0038852 (Kolter та ін.), опублікована 8 листопада 2001; публікація патенту США №2002/0012701 (Kolter та ін.), опублікована 31 січня 2002, і публікація патенту США №2003/0021846 (Kolter та ін.), опублікована 30 січня 2003].

Пропонуються лікарські форми з тривалим і контрольованим вивільненням, що відносяться до трамадолу, приклади яких розкриті в: [публікації патенту США №2003/0143270 (Deboeck і інш.), опублікованої 31 липня 2003; патенті США №6254887 (Miller та ін.), виданому 3 липня 2001; публікації патенту США №2001/0036477 (Miller та ін.), опублікованої 1 листопада 2001; патенті США №6326027 (Miller та ін.), виданому 4 грудня 2001; WO03/080031 (CILAG AG та ін.), опублікованої 2 жовтня 2003]. Опубліковані статті, в яких представлені порівняльні дані між лікарськими формами трамадолу "для прийому один раз на добу" і лікарськими формами трамадолу з негайним вивільненням: [Adler та ін., "A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis", The Journal of Rheumatology (2002) 29(10): 2195-2199; Bodalia, "A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules", Journal of Pain and Symptom Management (2003) 25(2): 142-149].

Цитування або згадка будь-якого посилання в даному описі винаходу не треба тлумачити як визнання того, що вказане посилання представлено в даному винаході як попередній рівень техніки.

Даний винахід відноситься до твердої дозованої лікарської форми, яка забезпечує контрольоване вивільнення фармакологічного агента. У одному з варіантів здійснення лікарська форма включає ядро, що має фармакологічний агент, диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення, що містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, з матриці якого вивільнення агента відбувається відносно повільно. Є покриття, нанесене на ядро, і покриття включає агент, диспергований у другій матриці для контрольованого вивільнення, з якої вивільнення агента відбувається досить швидко.

У контексті даного винаходу "відносно швидко" означає в два рази швидше при вимірюванні початкової швидкості вивільнення агента в однакових умовах для кожного матеріалу матриці окремо. Для виконання такого вимірювання готують препаративну форму, що має агент ядра і агент покриття, мічені по-різному. У випадку трамадолу, наприклад, трамадол ядра може бути помічений ¹⁵N, а трамадол покриття може бути помічений ¹³C. Існує велика кількість відомих в даній галузі техніки способів для мічення різними способами такої сполуки таким чином, щоб її дифузія з лікарської форми могла бути відстежена без істотного впливу на швидкість її дифузії. Фахівець в даній галузі техніки міг би оцінити такі відносні швидкості у вигляді коректної апроксимації при умові, що швидкості достатньо відрізняються одна від одної, від двофазної поведінки, що спостерігається для вивільнення агента з одниничної лікарської форми, наприклад, від

швидкостей при $t=0$ і $t=12$ годин за Фіг.2. Звичайно вимірювання може бути проведене в умовах, приведених далі у зв'язку з Фіг.2.

В іншому широкому варіанті здійснення даний винахід являє собою тверду дозовану лікарську форму, що має ядро з фармакологічним агентом в першій матриці для контрольованого вивільнення. Є покриття, нанесене на ядро, що має фармакологічний агент у другій матриці з контрольованим вивільненням. Друга матриця для контрольованого вивільнення є фізичною сумішшю полівінілацетату і полівінілпіролідону, і вивільнення агента з матриці ядра є відносно повільним відносно вивільнення агента з матриці покриття. Відносно повільний означає той, що не перевищує половини швидкості при вимірюванні початкової швидкості вивільнення агента в однакових умовах окремо для кожного матеріалу матриці, причому вимірювання визначене як описано вище у зв'язку з визначенням відносно швидкого.

У будь-якому з двох варіантів здійснення агент в ядрі і покритті може бути одним і тим самим або відрізнятися. У переважному варіанті здійснення лікарська форма включає один агент, яким є трамадол.

У переважному аспекті даного винаходу покриття і ядро містять такі відносні кількості агента, при яких вивільнення агента з лікарської форми є двофазним.

Переважно, агент є розчинним у воді, і перша матриця - відносно гідрофільною відносно другої матриці.

Багато які агенти здатні утворювати іонні солі, і це часто є переважною формою агента при введенні його в лікарську форму даного винаходу. Переважні агенти містять, щонайменше, одну амінокислотну групу, і без великих зусиль вводяться у вигляді, наприклад, солі гідрохлориду.

Переважно швидкість вивільнення агента з покриття, щонайменше, в два рази більше швидкості вивільнення агента з ядра. Можливі інші відносні швидкості: швидкість вивільнення агента з покриття може складати, щонайменше, в три рази більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може бути в п'ятнадцять разів більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може складати в дванадцять разів більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може бути до десяти разів більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може бути до восьми разів більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може бути до шести разів більше швидкості вивільнення агента з ядра; швидкість вивільнення агента з покриття може бути приблизно в чотири рази більше швидкості вивільнення агента з ядра. В інших варіантах здійснення спостерігається двофазне вивільнення, і швидкість вивільнення-агента з покриття складає від трьох до дев'яти разів більше швидкості вивільнення агента з ядра, більш переважно швидкість вивільнення з покриття складає від чотирьох до восьми разів більше швидкості вивільнення агента з ядра, більш переважно швидкість вивільнення агента з покриття від п'яти до семи разів більше швидкості вивільнення агента з ядра.

У деяких варіантах здійснення від 10% до 30% агента в годину вивільняється між 0 і 2 годинами при дослідженні *in vitro* з використанням пристрою USP типу I в 50мМ фосфатному буфері pH 6,8 при перемішуванні при 50-150об./хв.

У деяких варіантах здійснення від 10% до 40% агента вивільняється з лікарської форми між 0 і приблизно 2 годинами вимірювання, від приблизно 30% до 60% агента вивільняється з лікарської форми між 2 і приблизно 7 годинами вимірювання, від приблизно 50% до 80% агента вивільняється з лікарської форми між 7 і приблизно 12 годинами вимірювання, і від приблизно 80% до 100% агента вивільняється з лікарської форми після приблизно 20 годин вимірювання.

Переважним активним агентом як ядра так і покриття є анальгетик, особливо, активним агентом може бути трамадол.

Агент лікарської форми даного винаходу переважно є розчинним у воді, щонайменше, до 1г/л, або більш ніж 10г/л, або більш ніж 100г/л, або більш ніж 500г/л, або більш ніж 1000г/л, або більш ніж 2000г/л.

У деяких варіантах здійснення лікарська форма даного винаходу створюється таким чином, щоб мати співвідношення ядра до покриття (по вазі) між приблизно 1 і приблизно 0,1, або між приблизно 0,9 і приблизно 0,2, або між приблизно 0,8 і приблизно 0,2, або між приблизно 0,7 і приблизно 0,2, або між приблизно 0,5 і приблизно 0,2, або між приблизно 0,4 і приблизно 0,2, або приблизно 0,35. У такому контексті є загальна вага ядра і загальна вага покриття, які можуть бути враховані при визначенні вагового співвідношення.

У деяких варіантах здійснення співвідношення агента в ядрі до агента в покритті (по вазі) знаходиться між приблизно 0,1 і 10, або між приблизно 0,1 і приблизно 8, або між приблизно 0,2 і приблизно 1, або між приблизно 0,3 і приблизно 6, або між приблизно 0,4 і приблизно 5, або між приблизно 0,5 і приблизно 4, або між приблизно 0,6 і приблизно 3, або між приблизно 0,6 і приблизно 2, або між приблизно 0,6 і приблизно 1,5, або між приблизно 0,6 і приблизно 1,3, або між приблизно 0,7 і приблизно 1, або між приблизно 0,7 і приблизно 0,9, або приблизно 0,8.

У деяких варіантах здійснення лікарська форма являє собою лікарську форму, в якій ядро складає від приблизно 10% до приблизно 90% від ваги агента, або від приблизно 20% до приблизно 80% від ваги агента, або від приблизно 30% до приблизно 70% від ваги агента, або від приблизно 40% до приблизно 60% від ваги агента, або приблизно 50% від ваги агента.

У деяких варіантах здійснення лікарська форма даного винаходу являє собою лікарську форму, в якій покриття складає від приблизно 5% до приблизно 90% від ваги агента, або від приблизно 5% до приблизно 80% від ваги агента, або від приблизно 10% до приблизно 70% від ваги агента, або від приблизно 10% до приблизно 60% від ваги агента, або від приблизно 15% до приблизно 50% від ваги агента, або від приблизно 15% до приблизно 45% від ваги агента, або від приблизно 15% до приблизно 40% від ваги агента, або від приблизно 20% до приблизно 35% від ваги агента, або від приблизно 20% до приблизно 30% від ваги агента.

Згідно з деякими аспектами даного винаходу лікарська форма є такою, в якій співвідношення матриці покриття до агента покриття (по вазі) знаходиться між приблизно 0,1 і приблизно 10, або між приблизно 0,2 і приблизно 9, або між приблизно 0,2 і приблизно 8, між приблизно 0,3 і приблизно 7, або між приблизно 0,4 і приблизно 6, або між приблизно 0,5 і приблизно 5, або між приблизно 0,6 і приблизно 4, або між приблизно 0,7 і приблизно 4, або між приблизно 1 і приблизно 4, або між приблизно 1 і приблизно 3, і приблизно 1,5 і приблизно 2,5.

Згідно з деякими аспектами даного винаходу лікарська форма є такою, в якій співвідношення матриці ядра до агента ядра (по вазі) знаходиться між приблизно 0,1 і приблизно 10, або між приблизно 0,2 і приблизно 9, або між приблизно 0,3 і приблизно 7, або між приблизно 0,4 і приблизно 6, або між приблизно 0,5 і приблизно 5, або між приблизно 0,5 і приблизно 4, або між приблизно 0,5 і приблизно 3, або між приблизно 0,6 і приблизно 3, або між приблизно 0,7 і приблизно 2, або між приблизно 0,8 і приблизно 1,5, або між приблизно 0,9 і приблизно 1,5, або між приблизно 0,9 і приблизно 1,3, або приблизно 1, або становить приблизно 0,55.

Переважно, агент являє собою одиничний агент, розчинний у воді при кімнатній температурі (приблизно 21°C) до, щонайменше, 0,5г на мл.

У деяких варіантах здійснення кожен агент лікарської форми містить кислотну групу, основну групу або обох, і кислотну і основну групу, і кожен агент присутній у вигляді солі такої групи. Переважно, агент містить групу, що іонізується, і вказана група, щонайменше, іонізується на 90% в шлунковому соку (0,1M HCl).

Агенти лікарської форми даного винаходу можуть бути будь-яким одним або декількома з наступних: гідразиду ізонікотинової кислоти, натрію саліцилату, псевдоефедрину гідрохлориду, псевдоефедрину сульфату, ацетамінофену або диклофенака натрію, верапамілу, гліпізиду, ніфедипіну, фелодипіну, бетаметіну, альбутеролу, акривастину, омепразолу, мізопростолу, трамадолу, оксибутиніну, тримебутину, ципрофлоксацину і їх солей. Додатково, фармацевтичний агент може бути протигрибковою речовиною, такою як кетоконазол, або анальгетиком, таким як ацетилсаліцилова кислота, ацетамінофен, парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, індометацин, дифлунізал, напроксен, кеторолак, диклофенак, толметин, суліндак, фенацетин, піроксикам, мефанамова кислота, декстрометорфан, іншими нестероїдними протизапальними засобами, що включають в себе саліцилати, їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.

Переважно, препаративну форму даного винаходу виготовляють пресуванням. Звичайно, ядро виготовляють пресуванням, і потім покриття виготовляють пресуванням на раніше утвореному ядрі.

У переважному аспекті покриття виготовляють з суміші полівінілацетату і полівініпіролідону. Співвідношення полівінілацетату і полівініпіролідону в покритті (по вазі) звичайно знаходиться між приблизно 6:4 і 9:1, або між 7:3 і 9:2, або воно становить приблизно 8:2.

Покриття часто включає зв'язуючу речовину, переважно зв'язуючою речовиною є ксантанова камедь.

Лікарська форма може бути таблеткою, і переважно зшитий крохмаль з високим вмістом амілози є хімічно модифікованим зшитим крохмалем з високим вмістом амілози, приготованим способом, що включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням і
- (d) сушінням для отримання порошку вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії, амплітуда піка, відповідного амілозі у вказаному зшитому крохмалі з високим вмістом амілози, становить приблизно 90% від амплітуди піка, відповідного амілозі у вказаному крохмалі з високим вмістом амілози до (a).

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози для лікарської форми даного винаходу включає:

(a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози, таким чином, створюючи реакційне середовище, що містить реакційний продукт, що складається з суспензії крохмалю з високим вмістом амілози;

(b) проведення хімічної модифікації вказаної суспензії зшитого крохмалю з високим вмістом амілози зі стадії (a) при температурі від приблизно 10 до приблизно 90°C протягом від приблизно 1 до приблизно 72 годин;

(c) нейтралізацію кислотою вказаного реакційного середовища, отриманого на стадії (b), промивання утвореної суспензії і необов'язково зневоднення або до утворення коржика крохмалю, або сухого порошку;

(d) розведення вказаної суспензії або повторне розрідження до стану суспензії вказаного коржика крохмалю або вказаного сухого порошку зі стадії (c) водою до утворення суспензії в концентрації від приблизно 2% до приблизно 40% від ваги з доведенням рН до бажаного значення від приблизно 3 до приблизно 12, і желатинування вказаної суспензії при температурі від приблизно 80 до 180°C протягом від приблизно 1 секунди до приблизно 120 хвилин; і

(e) сушіння термічно обробленого продукту, отриманого на стадії (d) для отримання вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення, що складається в основному з хімічно модифікованого і зшитого крохмалю з високим вмістом амілози у вигляді порошку.

Інший спосіб виробництва у водному середовищі наповнювача для контрольованого вивільнення, що містить в основному зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, являє собою спосіб, що включає в себе:

(a) проведення хімічної модифікації крохмалю з високим вмістом амілози при температурі від приблизно 10 до приблизно 90°C протягом від приблизно 1 до приблизно 72 годин, таким чином, створюючи реакційне середовище, що містить суспензію хімічно модифікованого крохмалю з високим вмістом амілози;

(b) зшивання вказаного хімічно модифікованого крохмалю з високим вмістом амілози у вказаній суспензії, отриманій на стадії (a);

(c) нейтралізацію кислотою вказаної суспензії, отриманої на стадії (b), промивання утвореної суспензії і необов'язково зневоднення або до утворення коржика крохмалю, або сухого порошку;

(d) розведення вказаної суспензії або повторне розрідження до стану суспензії вказаного коржика крохмалю або вказаного сухого порошку зі стадії (c) водою до утворення суспензії при концентрації від приблизно 2% до приблизно 40% від ваги з доведенням рН до бажаного значення від приблизно 3 до приблизно 12, і желатинування вказаної суспензії при температурі від приблизно 80 до 180°C протягом від приблизно 1 секунди до приблизно 120 хвилин; і

(e) сушіння термічно обробленого продукту, отриманого на стадії (d) для отримання вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення, що складається в основному з хімічно модифікованого і зшитого крохмалю з високим вмістом амілози у вигляді порошку.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає в себе:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії амплітуда піка, відповідного амілози у вказаному зшитому крохмалі з високим вмістом амілози, становить приблизно 90% від амплітуди піка, відповідного амілози у вказаному крохмалі з високим вмістом амілози до стадії (a).

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що менш ніж приблизно 20% амілози, що знаходиться у вказаному крохмалі з високим вмістом амілози до стадії (a), є хімічно зшитою з амілопектином.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії менш ніж приблизно 20% амілози, що знаходиться у вказаному крохмалі з високим вмістом амілози до стадії (a), є хімічно зшитою з амілопектином.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача для контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії амплітуда піка, відповідного амілози, вище за амплітуду піка, відповідного групам, що містять амілопектин.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що менш ніж приблизно 20% амілози, що знаходиться у вказаному крохмалі з високим вмістом амілози до стадії (a), є хімічно зшитою з амілопектином.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії менше ніж приблизно 20% амілози, що знаходиться до стадії (a), є хімічно зшитою і елююваною з амілопектином.

Інший спосіб отримання зшитого крохмалю з високим вмістом амілози даного винаходу включає:

- (a) зшивання крохмалю з високим вмістом амілози з подальшою
- (b) хімічною модифікацією зшитого крохмалю з високим вмістом амілози з подальшим
- (c) желатинуванням, і
- (d) сушіння для отримання порошку вказаного наповнювача контрольованого вивільнення;

причому вказаний зшитий крохмаль з високим вмістом амілози відрізняється тим, що при солюбілізації в 90% ДМСО при 80°C протягом приблизно трьох днів і гель проникаючій хроматографії амплітуда піка, відповідного амілози, вище за амплітуду піка, відповідного групам, що містять амілопектин.

Звичайно продукт, що має структуру зшитого крохмалю з високим вмістом амілози, отриманий за допомогою одного з цих способів, навіть якщо даний спосіб виробництва не є ідентичним жодному з них, також знаходиться в об'ємі даного винаходу.

Ядро лікарської форми даного винаходу часто включає в себе змащувальні речовини, які необов'язково є гідрованими рослинними оліями.

У переважному аспекті даного винаходу лікарська форма даного винаходу являє собою таблетку для перорального прийому.

В одному з конкретних варіантів здійснення даний винахід являє собою тверду дозовану лікарську форму, яка включає:

ядро, що має фармакологічний агент, диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення, з якої вивільнення даного агента відбувається відносно повільно; і

покриття, яке нанесене на ядро і яке містить вказаний агент, диспергований у другій матриці для контрольованого вивільнення, причому друга матриця для контрольованого вивільнення містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону, і з якої вивільнення даного агента відбувається відносно швидко.

У іншому варіанті здійснення даний винахід надає тверду дозовану лікарську форму, яка включає:

ядро, що містить фармакологічний агент, диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення, що містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, з матриці якого вивільнення агента відбувається відносно повільно; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить фармакологічний агент у другій матриці для контрольованого вивільнення, причому друга матриця для контрольованого вивільнення містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону, і причому:

вивільнення агента з матриці ядра відбувається відносно повільно відносно вивільнення агента з матриці покриття.

Іншим аспектом даного винаходу є тверда дозована лікарська форма, яка включає:

ядро, що містить фармакологічний агент в першій матриці для контрольованого вивільнення; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить фармакологічний агент у другій матриці для контрольованого вивільнення, причому друга матриця для контрольованого вивільнення містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону, і причому:

вивільнення агента з матриці ядра відбувається відносно повільно відносно вивільнення агента з матриці покриття.

В іншому аспекті даний винахід включає тверду дозовану лікарську форму, що містить фармакологічний агент для його вивільнення протягом тривалого періоду часу, лікарську форму, що містить:

ядро, що містить агент в першій матриці контрольованого вивільнення, причому матриця контрольованого вивільнення містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить агент у другій матриці для контрольованого вивільнення, причому друга матриця для контрольованого вивільнення містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону, і причому:

даний агент знаходиться в ядрі в достатній кількості для того, щоб отримати вивільнення у водне навколишнє середовище, наприклад, шлунковий сік, не більш ніж 50% даного агента з лікарської форми за одну четверту даного періоду.

У такої лікарської форми період може складати від приблизно 12 до приблизно 24 годин, і від приблизно 30% до приблизно 70% агента може знаходитися в ядрі. Агент в першій матриці і агент у другій матриці переважно є розчинними у воді, щонайменше, до 1г/л, або більш ніж 10г/л, або більш ніж 100г/л, або більш ніж 500г/л, або більш ніж 1000г/л, або більш ніж 2000г/л. Агент може бути анальгетиком.

Конкретний варіант здійснення даного винаходу включає тверду дозовану лікарську форму для використання протягом кожних чотирьох годин, або кожних шести годин, кожних восьми годин, кожних дванадцяти годин або кожних двадцяти чотирьох годин, лікарську форму, що містить:

пресоване ядро, яке містить фармакологічний агент, що містить аміногрупу, причому даний агент знаходиться у вигляді фармакологічно прийнятної солі і диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення, яка містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози; і

покриття, сформоване пресуванням над ядром і яке містить агент у другій матриці для контрольованого вивільнення, причому друга матриця для контрольованого вивільнення містить фізичну суміш полівінілацетату і

полівінілпіролідону, і причому:

вивільнення агента з лікарської форми за вказаний період включає першу фазу із середньою швидкістю вивільнення за перші 5% вказаного періоду, що складає від трьох до восьми разів більше швидкості вивільнення агента за половину вказаного періоду.

У конкретному аспекті цього конкретного варіанту здійснення співвідношення агента в ядрі до агента в покритті (за вагою) знаходиться між від 0,2 і приблизно 0,7, ядро складає від 20% до 80% від ваги агента, покриття складає від 15% до 50% від ваги агента, і співвідношення матриці покриття до агента покриття (за вагою) знаходиться між 0,3 і 7. Крім того, переважним агентом є трамадол, і переважно покриття включає зв'язуючу речовину.

В іншому аспекті даний винахід являє собою таблетку з контрольованим вивільненням, що містить:

пресоване ядро, яке містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, що має трамадол, або його сіль, включену в нього; і

покриття, сформоване пресуванням над ядром і яке містить фізичну суміш полівінілацетату, полівінілпіролідону, зв'язуючої речовини, трамадолу, і причому:

співвідношення ядро/покриття (за вагою) знаходиться між приблизно 0,2 і 0,6;

співвідношення трамадолу в ядрі і трамадолу в покритті знаходиться між приблизно 0,7 і приблизно 1;

співвідношення полівінілацетат/полівінілпіролідон (за вагою) знаходиться між приблизно 6:4 і 9:1; і

швидкість вивільнення трамадолу з матриці покриття складає приблизно в два рази більше швидкості вивільнення трамадолу з ядра при вимірюванні пристроєм USP типу I в 50мм фосфаті при pH 6,8 і при 50-150об./хв.

Даний винахід включає спосіб виробництва лікарського препарату з контрольованим вивільненням, спосіб, що містить:

(i) змішування фармакологічного агента і матеріалу першої матриці, що містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози;

(ii) формування отриманою внаслідок етапу (i) суміші в ядро;

(iii) змішування фармакологічного агента і матеріалу другої матриці, що містить матеріал для відносно швидкого вивільнення відносно матеріалу першої матриці;

(iv) формування отриманої внаслідок етапу (iii) суміші у вигляді покриття на зовнішній поверхні ядра.

Спосіб виробництва лікарського препарату даного винаходу з контрольованим вивільненням може включати:

(i) змішування фармакологічного агента і матеріалу першої матриці;

(ii) формування отриманої внаслідок етапу (i) суміші в ядро;

(iii) змішування фармакологічного агента і матеріалу другої матриці; причому матеріал другої матриці

містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону і являє собою матеріал для відносно швидкого вивільнення відносно першого матеріалу матриці;

(iv) формування отриманої внаслідок етапу (iii) суміші у вигляді покриття на зовнішній поверхні ядра.

Етап (ii) переважно містить пресування отриманої внаслідок етапу (i) суміші. Етап (iii) може містити пресування отриманої внаслідок етапу (iii) суміші на зовнішній поверхні ядра. Агент в ядрі і покритті переважно є трамадолом, загальна кількість трамадолу в лікарському препараті є ефективною як доза, що приймається один раз на добу, і лікарський препарат містить лікарську форму відповідно до того, як визначено даною специфікацією.

Даний винахід включає фармацевтичну композицію з трамадолом для перорального прийому, придатну для прийому один раз на добу, що містить ефективну кількість трамадолу або його фармацевтично прийнятної солі, що забезпечує після одиничного прийому *in vivo* середній час для пікової концентрації (T_{max}) трамадолу в плазмі між 2 і 8 годинами, і середні пікові концентрації (C_{max}) трамадолу в плазмі, які в три рази менше середньої концентрації в плазмі, отриманої через 24 години після прийому ($C_{24год}$) одиничної дози такої композиції.

Така композиція може бути такою, при якій вказані середні пікові концентрації (C_{max}) трамадолу в плазмі в два рази менше середньої концентрації в плазмі, отриманої через 24 години після прийому ($C_{24год}$) одиничної дози такої композиції.

В іншому варіанті здійснення даний винахід являє собою фармацевтичну композицію з трамадолом для перорального прийому для послідовного прийому, один раз на добу, що містить ефективну кількість трамадолу або його фармацевтично прийнятної солі, що забезпечує *in vivo* стаціонарний стан, при якому протягом даного 24 годинного періоду досягається максимальна середня концентрація (C_{max}) трамадолу в плазмі, що в два-три рази перевищує мінімальну середню концентрацію (C_{min}) трамадолу в плазмі. Згідно з конкретним аспектом даного винаходу величина середньої C_{max} не перевищує 350нг/мл. Середня концентрація трамадолу в плазмі переважно менше 90 процентів C_{max} протягом, щонайменше, 18 годин вказаного 24 годинного періоду.

Даний винахід включає тверду дозовану лікарську форму, що містить:

ядро, яке містить фармакологічний агент, диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення, що містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить вказаний агент, диспергований у другій матриці контрольованого вивільнення, який відрізняється від першого тим, що вивільнення агента з лікарської форми є двофазним.

Згідно з іншим аспектом даний винахід являє собою тверду дозовану лікарську форму, що містить:

ядро, що містить фармакологічний агент, диспергований в першій матриці для контрольованого вивільнення; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить вказаний агент, диспергований у другій матриці контрольованого вивільнення, що містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону таку, що вивільнення агента з лікарської форми є двофазним.

Згідно з ще одним аспектом даний винахід являє собою тверду дозовану лікарську форму, що містить:

ядро, що містить фармакологічний агент, диспергований в матриці для контрольованого вивільнення, що містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить фармакологічний агент у другій матриці контрольованого вивільнення, що містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону.

В іншому варіанті здійснення даний винахід являє собою тверду дозовану лікарську форму, що містить:

ядро, що містить приблизно 50мг, або приблизно 75мг, або приблизно 100мг, або приблизно 125мг, або приблизно 150мг, або приблизно 175мг, або приблизно 200мг, або приблизно 225мг, або приблизно 250мг, або приблизно 275мг, або приблизно 300мг, або приблизно 325мг, або приблизно 350мг, або приблизно 375мг, або приблизно 400мг трамадолу, диспергованого в матриці для контрольованого вивільнення, яка містить зшитий крохмаль з високим вмістом амілози; і

покриття, сформоване над ядром і яке містить фармакологічний агент у другій матриці контрольованого вивільнення, яка містить фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону.

Термін "що містить", як використовується в даному описі, застосовується в своєму широкому значенні, якщо тільки контекст не вказує на інше. Тобто, лікарська форма, що містить першу і другу матриці і агент, наприклад, таким чином, може також включати інші інгредієнти, такі як змащувальна речовина.

Лікарські форми вищеписаних лікарських форм забезпечують вигідні відмінні особливості *in vivo* як вказано далі. Інший аспект даного винаходу являє собою таку фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, в якій при первинному прийомі однієї дози забезпечується початок анальгезуючої дії в межах 2 годин, причому анальгезуюча дія продовжується протягом 24 годин після прийому.

Інший аспект даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, в якій при первинному прийомі однієї дози композиція забезпечує середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл в межах 2 годин після прийому і продовжує забезпечувати середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл протягом щонайменше 22 годин після прийому.

Інший аспект даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, в якій при первинному прийомі однієї дози композиція забезпечує середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл в межах 2 годин після прийому і продовжує забезпечувати середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл протягом щонайменше 23 годин після прийому.

Інший аспект даного винаходу являє собою фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, в якій при первинному прийомі однієї дози композиція забезпечує середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл в межах 2 годин після прийому і продовжує забезпечувати середню концентрацію в плазмі щонайменше 100нг/мл протягом щонайменше 24 годин після прийому.

Згідно з іншим варіантом здійснення даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, що містить 300мг трамадолу або його солі, в якій, при первинному прийомі однієї дози, композиція забезпечує середню концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі щонайменше 32нг/мл в межах 2 годин після прийому і продовжує забезпечувати середню концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі щонайменше

32нг/мл протягом щонайменше 24 годин після прийому.

В іншому варіанті здійснення даний винахід являє собою фармацевтичну композицію з контрольованим вивільненням трамадолу або його солі для перорального прийому один раз на добу, що містить 200мг трамадолу або його солі, в якій при первинному прийомі 400мг композиція забезпечує середню концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі щонайменше 50нг/мл в межах 2 годин після прийому і продовжує забезпечувати середню концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі щонайменше 50нг/мл протягом щонайменше 24 годин після прийому.

Іншою метою даного винаходу є забезпечення варіантами гнучкого дозування для пацієнтів з різними вимогами до анальгезуючої дії лікарської форми для прийому один раз на добу.

Один з варіантів даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 100мг могла б забезпечити бажаний ранній початок дії, проте, досягаючи середнього значення концентрації трамадолу в плазмі щонайменше 45нг/мл між 2 і 24 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 200мг могла б забезпечити бажаний ранній початок дії, проте, досягаючи середнього значення концентрації трамадолу в плазмі, щонайменше, 100нг/мл між 2 і 24 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 300мг могла б забезпечити бажаний ранній початок дії, проте, досягаючи середнього значення концентрації трамадолу в плазмі щонайменше 150нг/мл між 2 і 24 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 400мг могла б забезпечити бажаний ранній початок дії, проте, досягаючи середнього значення концентрації трамадолу в плазмі, щонайменше, 180нг/мл між 2 і 24 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити C'_{\max} при співвідношенні доз від приблизно 0,90 до приблизно 1,0.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити концентрацію трамадолу в плазмі, яка поступово зростає доти, поки не досягнуть пікових концентрацій трамадолу при T_{\max} , що складає від приблизно 4 годин до приблизно 6 годин. Переважно T_{\max} знаходиться між від приблизно 5 годин до приблизно 5,5 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарською формою для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити концентрацію трамадолу в плазмі, яка після T_{\max} знижується повільно, але стійко, відображаючи абсорбцію, що продовжується, додатково до процесу виведення. Переважне зниження концентрації трамадолу в плазмі, після T_{\max} , відбувається лінійно в логарифмічному масштабі зі значенням напівперіоду видимого остаточного виведення між приблизно 5,5 годинами і приблизно 6,5 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити концентрацію трамадолу в плазмі, яка після T_{\max} знижується повільно, але стійко, відображаючи абсорбцію, що продовжується додатково до процесу виведення, і абсорбція якої продовжується протягом, щонайменше, 20 годин після T_{\max} .

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину забезпечує концентрацію трамадолу в плазмі, яка після T_{\max} знижується лінійно в логарифмічному масштабі з константою швидкості видимого остаточного виведення (λ_z), що складає приблизно $0,12\text{год.}^{-1}$ для концентрації трамадолу в плазмі.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити середній час утримання (СЧУ) трамадолу, який знаходиться в межах від приблизно 15 годин до приблизно 18 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити середнє значення терміну дії (СЗТД) трамадолу, яке знаходиться в межах від приблизно 22,5 годин до приблизно 25,4 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{\max} до $AUC_{0-\infty}$, що складає від приблизно $0,04\text{год.}^{-1}$ до приблизно $0,06\text{год.}^{-1}$. Переважно співвідношення C'_{\max} до $AUC_{0-\infty}$ складає від приблизно $0,04\text{год.}^{-1}$ до приблизно $0,05\text{год.}^{-1}$. Співвідношення $C'_{\max}/AUC_{0-\infty}$ використовується для обчислення швидкості абсорбції лікарської речовини.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити середнє AUC_{0-24} відносно концентрації трамадолу в плазмі, яка збільшується пропорційно дозі, в межах вмісту активної речовини в композиції з контрольованим вивільненням 100-300мг.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 100мг могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{\max}}$ від приблизно $610\text{нг}\cdot\text{год.}/\text{мл}$ до приблизно $630\text{нг}\cdot\text{год.}/\text{мл}$.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 200мг могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{\max}}$ від приблизно $910\text{нг}\cdot\text{год.}/\text{мл}$ до приблизно $920\text{нг}\cdot\text{год.}/\text{мл}$.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для

прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 300мг могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{max}}$ від приблизно 1570нг·год./мл до приблизно 1590нг·год./мл.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину забезпечує середнє співвідношення концентрації $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ трамадолу в плазмі між приблизно 70% і приблизно 85%. Переважно, середнє співвідношення концентрації $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ трамадолу в плазмі знаходиться в межах між приблизно 74% і приблизно 80%. В результаті, від приблизно 15% до приблизно 30% прийнятої дози все ще циркулює в плазмі протягом 24 годин після дозування в залежності від прийнятої дози.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{max} до дози, вивільненої в плазму крові в перші 24 години (тобто, $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ збільшене за допомогою дози), що відповідає від приблизно 1,10 до приблизно 1,35. Переважно співвідношення складає від приблизно 1,15 до приблизно 1,31.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{max}/T_{max} і прийнятої дози, що складає від приблизно 0,10 до приблизно 0,20. Переважно співвідношення складає від приблизно 0,12 до приблизно 0,19.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити спад в нг/мл·год. після рівня пікової концентрації в плазмі крові, яка не перевищує показник, що становить приблизно 0,035 введеної загальної дози в мг. Переважно, показник становить приблизно 0,03.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{max} , обчислене відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі крові, до дози трамадолу, що складає від приблизно 0,19 до приблизно 0,22. Переважно співвідношення складає від приблизно 0,20 до приблизно 0,21.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі, яка стійко зростає доти, поки не досягне пікової концентрації трамадолу за T_{max} , що дорівнює від приблизно 8 годин до приблизно 16 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити концентрацію О-десметилтрамадолу в плазмі, яка, після T_{max} , зменшується повільно, але стійко, відображаючи абсорбцію трамадолу, що продовжується, і подальше утворення метаболіту додатково до процесу виведення. Переважно, зменшення концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі відбувається лінійно в логарифмічному масштабі із середнім значенням напівперіоду видимого остаточного виведення між приблизно 6,7 годинами і приблизно 8,1 годинами.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити, після T_{max} , утворення метаболіту протягом, щонайменше, 18 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити, після T_{max} , зменшення концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі лінійно в логарифмічному масштабі з константою швидкості видимого виведення (λ_z) для концентрації О-десметилтрамадолу, що становить приблизно $0,1\text{год.}^{-1}$.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі всередину 100мг, 200мг і 300мг активної речовини забезпечує середнє значення терміну дії (СЗТД) концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, яке знаходиться в межах від 25,6 до 28,1 годин.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити середнє значення терміну дії (СЗТД) О-десметилтрамадолу, яке знаходиться в межах від 25,6 до 28,1 години.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{max} до $AUC_{0-\infty}$, обчислене відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, що складає приблизно $0,04\text{год.}^{-1}$. Співвідношення $C'_{max}/AUC_{0-\infty}$ використовується для оцінки швидкості утворення метаболіту.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити середнє AUC_{0-24} , обчислене відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, яке збільшується пропорційно дозі в межах вмісту активної речовини в композиції з контрольованим вивільненням 100-300мг.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 100МГ могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{max}}$ відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, що складає від приблизно 175нг·год./мл до приблизно 180нг·год./мл.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 200мг могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{max}}$ відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, що складає від приблизно 530нг·год./мл до приблизно 550нг·год./мл.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину 300МГ могла б забезпечити середнє значення $AUC_{0-T_{max}}$ відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, що складає від

приблизно 580нг-год./мл до приблизно 590нг-год./мл.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину забезпечує середнє співвідношення $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, яке знаходиться в межах від приблизно 65% до приблизно 80%. Переважно, середнє співвідношення $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі знаходиться в межах від приблизно 68% до приблизно 75%. В результаті, від приблизно 25% до приблизно 32% активного метаболіту все ще циркулює в плазмі протягом 24 годин після дозування.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу являє собою забезпечення лікарської форми для прийому один раз на добу, яка при первинному прийомі дози всередину могла б забезпечити співвідношення C'_{max} , обчислене відносно концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі, до концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі крові в перші 24 години (тобто, $AUC_{0-24}/AUC_{0-\infty}$ збільшена за допомогою дози трамадолу), що відповідає від приблизно 0,0025 до приблизно 0,0035. Переважно співвідношення складає від приблизно 0,0027 до приблизно 0,0031.

Даний винахід може бути зрозумілий більш повно, виходячи з наступного докладного опису і ілюстративних прикладів, які призначені для ілюстрації, а не обмеження, варіантів здійснення даного винаходу.

Різні відмітні особливості і переваги даного винаходу можуть стати більш очевидними з докладного опису, представленого нижче, з посиланням на відповідні креслення, в яких:

Фіг.1: Блок-схема послідовності операцій, що показує процес виробництва таблеток.

Фіг.2: Профілі розчинення (вивільнений %) лікарських форм А, В і С через 24 години: використання лікарських форм А, В і С in vitro: при USP типу 1 в умовах: 50мМ фосфатний буфер, рН 6,8, 100об./хв. У кожній часовій точці були протестовані 6 таблеток.

Фіг.3(a): Середні концентрації трамадолу в плазмі (нг/мл) протягом 48 годин після прийому 2х200мг доз композиції (лікарської форми В) (▲), і 1х200мг Topalgit® LP BID q12h (Δ). Концентрації в плазмі були визначені з використанням аналізу ВЕРХ/УФ.

Фіг.3(b): Середні концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі (нг/мл) протягом 48 годин після прийому 1х200мг дози композиції (лікарської форми В) (), 2х200мг дози композиції (▲), 1х100мг Topalgit® LP BID q12h (O) і 1х200мг Topalgit® LP BID g12h (Δ).

Фіг.4(a): Концентрації трамадолу в плазмі (нг/мл) 27 осіб протягом 48 годин після одиничного прийому, або 100мг (), 200мг (O), або 300мг (Δ) кількостей лікарських форм трамадолу (А, В і С, відповідно).

Фіг.4(b): Концентрації О-десметилтрамадолу в плазмі (нг/мл) 27 осіб протягом 48 годин після одиничного прийому, або 100мг (), 200мг (O), або 300мг (Δ) кількостей лікарських форм трамадолу (А, В і С, відповідно).

Фіг.5: Середні тривалі концентрації трамадолу () і О-десметилтрамадолу (O) (нг/мл) 26 осіб, дозованих 200мг трамадолу, лікарська форма В, і тривалі концентрації трамадолу () і О-десметилтрамадолу (Δ) в плазмі 26 осіб, дозованих Topalgit® LP 100мг BID.

Ядро

Ядро таблетки даного винаходу включає, щонайменше, один активний інгредієнт і матрицю, ці компоненти пов'язані таким чином, що вивільнення фармацевтичного інгредієнта з матриці є контрольованим. У певному варіанті здійснення матрицею ядра є зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, відомий під торговою маркою Contramid®, і зовсім недавно описаний в [патенті США №6607748 (Lenaerts та ін.), виданому 19 серпня 2003р.]. Переважна лікарська форма в контексті даного винаходу описана в [патенті США №6607748].

Переважно ядро утворюють змішуванням інгредієнтів (у вигляді гранул або порошку) і потім пресуванням суміші для формування ядра, над яким потім формується покриття. Вага ядра може становити будь-який відсоток від ваги всієї композиції, від 10% до 80%. Переважно відсоток залежить, крім іншого, від загальної дози фармацевтичного агента. У конкретному варіанті здійснення, описаному нижче, таблетка містить 100мг трамадол гідрохлориду, і ядро становить приблизно 26% від загальної ваги таблетки. В іншому варіанті здійснення таблетка містить 200мг трамадол гідрохлориду, і ядро складає до приблизно 33% загальної ваги таблетки. У ще одному варіанті здійснення таблетка містить 300мг трамадол гідрохлориду, і ядро забезпечує 33% від загальної ваги таблетки.

Активний агент в ядрі

Активний фармацевтичний інгредієнт знаходиться в ядрі композиції даного винаходу. Відповідним фармацевтичним інгредієнтом даного винаходу є будь-який такий інгредієнт, який є бажаним для подачі в дозованій формі уповільненого вивільнення. Докладний список відповідних фармакологічних агентів можна знайти в [The Merck Index 12-те видання]. Переважно, фармацевтичним інгредієнтом є, без обмеження, гідразиди ізонікотинової кислоти, саліцилат натрію, псевдоефедрину гідрохлорид, псевдоефедрину сульфат, ацетамінофен або диклофенак натрію, верапаміл, гліпізид, ніфедипін, фелодипін, бетагістин, альбутерол, акривастин, омепразол, мізопростол, трамадол®, оксибутинін, тримебутин, ципрофлоксацин та їх солі. Додатково, фармацевтичним агентом можуть бути протигрибкові речовини, такі як, кетоконазол, або анальгетики, такі як ацетилсаліцилова кислота, ацетамінофен, парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, індометацин, дифлунізал, напроксен, кеторолак, диклофенак, толметин, суліндак, фенацетин, піроксикам, мефаманова кислота, декстрометорфан, інші нестероїдні протизапальні лікарські речовини, що включають в себе саліцилати, їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші. Проліки є частиною даного винаходу.

Розчинність фармацевтичного агента у водному розчині може знаходитися в широких межах значень. Розчинність у воді фармацевтичного агента може бути меншою ніж 10^{-3} г/л, більше ніж 10^{-3} г/л, більше ніж 10^{-2} г/л, більше ніж 10^{-1} г/л, більше ніж 1г/л, більше ніж 10г/л, більше ніж 100г/л, більше ніж 500г/л, більше ніж 1000г/л або більше ніж 2000г/л. Переважно розчинність перевищує 100 г/л. Більш переважно розчинність перевищує 500г/л. Найбільш переважно розчинність перевищує 1000г/л.

Фармацевтичний агент може задовольняти різним режимам дозування. Наприклад, режим дозування фармацевтичного агента може складати менше ніж 1мг/одиницю дозування, більш ніж 1мг/од. дозування,

більш ніж 10мг/од. дозування, більш ніж 100мг/од. дозування, більш ніж 200мг/од. дозування, більш ніж 300мг/од. дозування, більш ніж 400мг/од. дозування, більш ніж 500мг/од. дозування або більш ніж 1000мг/од. дозування. Переважно, фармацевтичний агент складає більш ніж 50мг/од. дозування. Більш переважно, фармацевтичний агент складає більш ніж 100мг/од. дозування, або більше, наприклад, 150мг/од. дозування, або 200мг/од. дозування, або 250мг/од. дозування, або 300мг/од. дозування, або більше.

Деякі варіанти здійснення включають ядро, що містить трамадолу гідрохлорид, причому ядро містить від приблизно 10% до 90% загального трамадолу, що знаходиться в таблетці, наприклад, приблизно 45мг в таблетці з кількістю активного агента 100мг (45% від всієї таблетки), або приблизно 90 в таблетці з кількістю активного агента 200мг (45% від всієї таблетки), або приблизно 151мг в таблетці з кількістю активного агента 300мг (50% від всієї таблетки).

Матриця ядра

Вивільнення з лікарської форми активного фармацевтичного інгредієнта, розташованого в ядрі, відбувається повільніше, ніж вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, розташованого в матриці покриття. Переважною матрицею ядра є зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, відомий під торговою маркою Contramid® і описаний в [патенті США №6607748]. У конкретних варіантах здійснення матриця складає від приблизно 10% до приблизно 90% від ваги ядра, тобто співвідношення матриці ядра до активного інгредієнта ядра (по вазі) знаходиться між приблизно 0,1 і приблизно 10, або між приблизно 0,2 і приблизно 9, або між приблизно 0,2 і приблизно 8, або між приблизно 0,3 і приблизно 7, або між приблизно 0,4 і приблизно 6, або між 0,5 і приблизно 5, або між приблизно 0,6 і приблизно 4, або між приблизно 0,7 і приблизно 4, або між приблизно 1 і приблизно 4, або між приблизно 1 і приблизно 3, і приблизно 1,5 і приблизно 2,5. В одному конкретному варіанті здійснення ядро становить 90мг, з якого приблизно 44мг це Contramid®, а 45мг - трамадолу гідрохлорид. Таким чином, в цьому випадку, Contramid® становить приблизно 49 вагових процентів ядра.

Необов'язкові компоненти

Композиція ядра даного винаходу необов'язково може включати фармацевтично прийнятний носій або наповнювач. Такі носії або наповнювачі відомі фахівцям в даній галузі техніки і містяться, наприклад, в [Remington's s Pharmaceutical Sciences, 14-е видання (1970)]. Приклади таких носіїв або наповнювачів включають в себе лактозу, крохмаль, дикальцій фосфат, кальцій сульфат, каолін, маніт і цукрову пудру. Додатково, якщо потрібно, можуть бути включені відповідні зв'язуючі речовини, змашувальні речовини і дезінтеруючі агенти. Якщо потрібно, можуть бути включені барвники, а також підсолоджувачі або смакові добавки.

Композиція ядра даного винаходу необов'язково може включати в себе допоміжні інгредієнти, що включають в себе, без обмеження, диспергуючі агенти, такі як мікрокристалічну целюлозу, крохмаль, зшитий крохмаль, зшитий полі(вінілпіролідон) і натрію карбоксиметилцелюлозу; смакові добавки; барвники; зв'язуючі речовини; консерванти; поверхнево-активні речовини і т.д.

Ядро необов'язково може включати одне або декілька відповідних зв'язуючих речовин, відомих фахівцям в даній галузі техніки.

Відповідними різновидами мікрокристалічної целюлози, наприклад, є MCC-PH101, MCC-102, MCC-105 і т.д.

Також можуть бути включені відповідні змашувальні речовини, такі, які відомі фахівцям в даній галузі техніки. Наприклад, магнію стеарат, рослинні олії, тальк, натрію стеарилфумарат, кальцію стеарат, стеаринова кислота і т.д.

Також можуть бути включені відповідні речовини, що полегшують ковзання, відомі в даній галузі техніки. Приклади таких речовин, що полегшують ковзання, включають, без обмеження, тальк, колоїдний діоксид кремнію і т.д.

Пропорції

Активний інгредієнт знаходиться в межах від приблизно 1 до приблизно 90 вагових процентів від загальної ваги ядра, переважно від приблизно 10 до приблизно 70 вагових процентів загальної композиції ядра, більш переважно від приблизно 20 до приблизно 60 вагових процентів загальної композиції ядра, і можливо найчастіше від приблизно 30 до приблизно 50 вагових процентів загальної композиції ядра.

Кінцево загальна кількість всіх компонентів становить 100 вагових процентів, і фахівці в даній галузі техніки можуть змінювати кількості всередині встановлених меж для отримання придатної композиції.

Покриття

Покриття дозованої форми включає фізичну суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону і активного фармацевтичного інгредієнта(інгредієнтів) покриття. Покриття також може включати зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, наприклад Contramid®, та інші необов'язкові компоненти. У переважному варіанті здійснення покриття сформоване сухим пресуванням. Вага покриття може становити будь-який процент від повної ваги композиції, від приблизно 10% до приблизно 90%, але переважно знаходиться в області більш високих значень цього діапазону. Таким чином, покриття звичайно складає від приблизно 20% до приблизно 90% (по вазі) таблетки даного винаходу, або від приблизно 25% до приблизно 90%, або від приблизно 30% до приблизно 85%, або від приблизно 35% до приблизно 85%, або від приблизно 40% до приблизно 85%, або від приблизно 45% до приблизно 85%, або від приблизно 45% до приблизно 90%, або від приблизно 50% до приблизно 90%, або від приблизно 50% до приблизно 85%, або від приблизно 55% до приблизно 90%, або від приблизно 55% до приблизно 85%, або від приблизно 55% до приблизно 80%, або від приблизно 60% до приблизно 90%, або від приблизно 60% до приблизно 85%, або від приблизно 60% до приблизно 80%, або від приблизно 60% до приблизно 75%, або від приблизно 65% до приблизно 90%, або від приблизно 65% до приблизно 85%, або від приблизно 65% до приблизно 80%, або від приблизно 65% до приблизно 75%, або від приблизно 65% до приблизно 70%, або приблизно 75%.

Часто покриття необов'язково включає в себе зв'язуючу речовину.

Полівінілацетат і полівінілпіролідон покриття.

Ваговий процент суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон в покритті може бути будь-яким в широких

межах значень. Кількість суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон в покритті може підбиратися в залежності від розчинності у воді активного інгредієнта покриття. Публікація [патенту США №2001/0038852] розкриває спосіб, яким може бути зроблений такий підбір. Наприклад, для активних інгредієнтів, від розчинних до сильно розчинних у воді, суміш полівінілацетат/полівінілпіролідон може складати від приблизно 20 до приблизно 80 вагових % покриття, переважно від приблизно 30 до приблизно 65 вагових %, або від приблизно 40 до приблизно 55 вагових %. В конкретному варіанті здійснення, описаному нижче, Kollidon™ SR становить приблизно 45% від ваги покриття, яке має приблизно 31% від ваги трамадолу гідрохлориду і приблизно 23% ксантанової камеді. Для активних інгредієнтів, від помірно розчинних до слабо розчинних у воді, кількість суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон часто буває більш низькою, як описано в публікації [патенту США №2001/0038852].

Вагове співвідношення полівінілацетату і полівінілпіролідону в суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон може знаходитися в широких межах значень. Переважно, таке співвідношення знаходиться між 6:4 і 9:1; більш переважно між приблизно 7:3 і 6:1, навіть більш переважно приблизно 8:2.

Молекулярна вага компонента, полівінілацетату, в суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон може знаходитися в широких межах значень. Переважно, середня молекулярна вага полівінілацетату складає від приблизно 100 до приблизно 10000000; або від приблизно 1000 до приблизно 1000000; або від приблизно 10000 до 1000000; або від приблизно 100000 до приблизно 1000000; або приблизно 450000.

Молекулярна вага компонента, полівінілпіролідону, в суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон може знаходитися в широких межах значень. Середня молекулярна вага полівінілпіролідону може складати від приблизно 100 до приблизно 10000000; або від приблизно 1000 до приблизно 1000000; або від приблизно 5000 до 500000; або від приблизно 10000 до приблизно 100000; або приблизно 50000.

Суміш полівінілацетату і полівінілпіролідону може бути приготована різними способами, що включають просте змішування порошків полівінілацетату і полівінілпіролідону. У переважному варіанті здійснення така суміш являє собою порошок після розпилювального сушіння колоїдної дисперсії розчину полівінілацетату і полівінілпіролідону. Необов'язково, як стабілізатор для запобігання агломерації під час процесу розпилювального сушіння використовується натрію лаурилсульфат і/або використовується колоїдний діоксид кремнію для поліпшення властивостей текучості суміші полівінілацетат/полівінілпіролідон. Необов'язково, полівінілацетат і полівінілпіролідон можуть бути сформовані випадковим чином або в блок-співполімер.

Необов'язкові компоненти

Відповідні зв'язуючі речовини для даного винаходу включають, без обмеження, екстракти рослин, камеді, синтетичні або природні полісахариди, поліпептиди, альгірати, синтетичні полімери або їх суміші.

Відповідні рослинні екстракти для використання в якості желюючих агентів включають, без обмежень, агар, ісфагулу (подорожник яйцевидний), подорожник, айву, цератонію або їх суміші.

Відповідні камеді для використання в якості желюючих агентів включають, без обмеження, ксантанову камедь, гуарову камедь, гуміарабік, Гхатті камедь, камедь караш, трагакантову камедь або їх суміші.

Відповідні синтетичні або натуральні гідрофільні полісахариди для використання в якості желюючих агентів включають, без обмеження, гідроксикарбоксилцелюлозу, ефір целюлози, складний ефір целюлози, нітроцелюлозу, декстрини, агар, карагінан, пектин, фуцелларан, крохмаль або похідні крохмалю, зшитий крохмаль з високим вмістом амілози або їх суміші.

Відповідні поліпептиди для використання в якості желюючих агентів включають, без обмеження, желатин, колаген, полігелін або їх суміші.

Відповідні альгірати для використання в якості желюючих агентів включають, без обмеження, альгінову кислоту, пропіленгліколю альгінат, натрію альгінат або їх суміші.

Відповідні синтетичні полімери для використання в якості желюючих агентів включають, без обмеження, карбоксиметилцелюлозу, полівиніловий спирт, полівинілпіролідон, поліетиленоксид, поліетиленгліколі, співполімери етиленоксиду і пропіленоксиду і їх співполімери або суміші.

У переважному варіанті здійснення желюючим агентом є камедь, така як ксантанова камедь, гуарова камедь, гуміарабік, Гхатті камедь, камедь карайї, трагакантова камедь або їх суміші, PEO 7000000 і HPMS K100M.

У найбільш переважному варіанті здійснення желюючим агентом є ксантанова камедь.

Активний агент покриття

Активним фармацевтичним інгредієнтом даного винаходу є будь-який активний агент, який бажано подавати у вигляді дозованої форми з тривалим вивільненням. Докладний список відповідних фармацевтичних агентів може бути знайдений в The Merck Index, 12-е видання. Переважно, підходящим агентом є, без обмеження, гідразиди ізонікотинової кислоти, натрію саліцилат, псевдоефедрину гідрохлорид, псевдоефедрину сульфат, ацетамінофен або диклофенак натрію, верапаміл, гліпізид, ніфедипін, фелодипін, бетакетин, альбутерол, акривастин, омепразол, мізопростол, трамадол®, оксипутинін, тримебутин, ципрофлоксацин та їх солі. Додатково, фармацевтичний агент може бути протигрибковою речовиною, такою як кетоконазол, або анальгетиком, таким як ацетилсаліцилова кислота, ацетамінофен, парацетамол, ібупрофен, кетопрофен, індометацин, дифлунізал, напроксен, кеторолак, диклофенак, толметин, суліндак, фенацетин, піроксикам, мефаманова кислота, декстрометорфан, іншими нестероїдними протизапальними лікарськими речовинами, що включають саліцилати, їх фармацевтично прийнятні солі або їх суміші.

Розчинність фармацевтичного агента у водному розчині може знаходитися в широких межах значень. Розчинність у воді фармацевтичного агента може бути меншою ніж 10^{-3} г/л, більше ніж 10^{-3} г/л, більше ніж 10^{-2} г/л, більше ніж 10^{-1} г/л, більше ніж 1 г/л, більше ніж 10 г/л, більше ніж 100 г/л, більше ніж 500 г/л, більше ніж 1000 г/л або більше ніж 2000 г/л. Переважно розчинність більше ніж 100 г/л. Більш переважно розчинність більше ніж 500 г/л або навіть 1000 г/л.

Фармацевтичний агент може задовольняти різним режимам дозування. Наприклад, режим дозування фармацевтичного агента може складати менше ніж 1 мг/одиночку дозування, більш ніж 1 мг/од. дозування, більш ніж 10 мг/од. дозування, більш ніж 100 мг/од. дозування, більш ніж 200 мг/од. дозування, більш ніж

300мг/од. дозування, більш ніж 400мг/од. дозування, більш ніж 500мг/од. дозування або більш ніж 1000мг/од. дозування. Переважно, фармацевтичний агент складає більш ніж 50мг/од. дозування. Більш переважно, фармацевтичний агент складає більш ніж 100мг/од. дозування. Найбільш переважно, фармацевтичний агент складає більш ніж 200мг/од. дозування.

Покриття може містити від приблизно 5% до приблизно 90% ваги активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), або від приблизно 5% до приблизно 80% ваги АФІ, або від приблизно 10% до приблизно 70% ваги АФІ, або від приблизно 10% до приблизно 60% ваги АФІ, або від приблизно 15% до приблизно 50% ваги АФІ, або від приблизно 15% до приблизно 45% ваги АФІ, або від приблизно 15% до приблизно 40% ваги АФІ, або від приблизно 20% до приблизно 35% ваги АФІ, або від приблизно 20% до приблизно 30% ваги АФІ.

У конкретних варіантах здійснення, описаних нижче, вага трамадолу виходячи з таблетки, що містить 100мг трамадолу, становить 21% від ваги покриття. Вага трамадолу 200мг таблетки становить приблизно 31% від ваги покриття. Вага трамадолу 300мг таблетки становить приблизно 30% від ваги покриття.

Режими прийому

Композиції таблеток даного винаходу можуть прийматися, без обмежень, декількома способами, такими як пероральний, сублінгвальний і ректальний. Переважним способом прийому композицій даного винаходу є пероральний.

Композиції даного винаходу, які є підходящими для орального прийому, можуть знаходитися у вигляді окремих одиниць, таких як таблетки або гранули. Переважно, композиції даного винаходу знаходяться у вигляді таблеток. Такі таблетки звичайно можуть бути утворені пресуванням або формуванням. Пресовані таблетки можуть бути виготовлені пресуванням у відповідній машині з суміші одного або декількох компонентів, описаних вище. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням у відповідній машині з компонентів, описаних вище, які необов'язково можуть бути змочені інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково можуть бути покриті оболонкою і/або мати інший ідентифікуючий знак, видний покупцеві. Таблетка також може відноситися до різних типів, наприклад, може бути непокритою оболонкою, мати сухе покриття або плівкове покриття і т.д. Таблетка також може мати безліч форм (наприклад, овал, сферу і т.д.) і розмірів. Докладний опис таблеток може бути знайдений в таких посиланнях як [The Theory and Practice of Industrial Pharmacy у Lachman та ін., 3-е видання (Lea&Febiger, 1986)].

Профіль розчинення композиції з уповільненим вивільненням

Активний агент композиції проявляє *in vitro* наступний профіль розчинення при вимірюванні пристроєм USP типу I в 50мМ фосфаті, рН 6,8, і перемішуванні при 50-150об./хв.:

із середньою швидкістю від 10% до 30% агента в годину вивільняється від 0 до 2 годин при дослідженні *in vitro* з використанням пристрою USP типу I в 50мМ фосфаті, рН 6,8, і перемішуванні при 50-150об./хв.;

від 10% до 40% агента вивільняється з лікарської форми між 0 і 2 годинами вимірювання, від 30% до 60% агента вивільняється з лікарської форми між 2 і 7 годинами вимірювання, від 50% до 80% агента вивільняється з лікарської форми між 7 і 12 годинами вимірювання і від 80% до 100% агента вивільняється з лікарської форми після 20 годин вимірювання; або більш переважно від 15% до 35% агента вивільняється з лікарської форми за 2 години вимірювання, від 40% до 60% агента вивільняється з лікарської форми за 7 годин вимірювань, від 60% до 80% агента вивільняється з лікарської форми за 12 годин вимірювань і від приблизно 80% до 100% агента вивільняється з лікарської форми після 20 годин вимірювань, або

від 20% до 40% агента вивільняється з лікарської форми за 2 години вимірювань, від 40% до 60% агента вивільняється з лікарської форми за 7 годин вимірювань, від 60% до 80% агента вивільняється з лікарської форми за 12 годин вимірювань і від приблизно 85% до 100% агента вивільняється з лікарської форми після приблизно 20 годин вимірювань.

Даний винахід буде більш легко зрозумілий за допомогою посилань на нижче наведені приклади, які дані для ілюстрації даного винаходу, а не з метою обмеження його об'єму.

Приклади

Зшитий крохмаль з високим вмістом амілози, що застосовується в цих прикладах, виготовляється процесом, що містить етапи зшивання і хімічної модифікації з подальшим желатинуванням і сушкою. Такий процес описаний більш детально в [патенті США №6607748 (Lenaerts і інш.), виданому 19 серпня 2003р.], і відомий на ринку під торгової маркою Contramide®, і описаний в прикладах I і II.

Приклад I

A. Зшивання

Крохмаль з високим вмістом амілози (30,0кг), що містить приблизно 70% від ваги амілози (CI AmyloGel 03003), вміщували в реактор. У цей реактор додавали воду (55,0л), що містить гідроксид натрію (30,0г) і сульфат натрію (2,40кг). Отриману суспензію нагрівали до температури 30°C. Оксихлорид фосфору (22,5г) додавали в реакційну суміш, в якій проходила реакція протягом однієї години.

B. Хімічна модифікація, гідроксипропілювання.

Неочищену реакційну суміш з частини A переносили в реактор гідроксипропілювання. Реакційну суміш нагрівали до 40°C за 30 хвилин і реакцію дегазували азотом. Після повної дегазації додавали пропіленоксид (1,80кг). Реакційну суміш витримували при 40°C протягом 20 годин. Реакційну суміш нейтралізовували 0,1 N H₂SO₄ (1:2 по об'єму) до рН 5,5. Суспензію крохмалю промивали в корзиночній центрифугі при швидкості 1200об./хв. Отриманий крохмальний коржик знов розчиняли до стану суспензії в 35л води і центрифугували протягом секунди. Отриманий крохмальний коржик висушували в пристрої для швидкої сушки при температурі повітря на впуску 160°C і температурі повітря на випуску 60°C.

C. Желатинування

Коржик модифікованого гранулярного крохмалю розчиняли в демінералізованій воді для утворення суспензії з концентрацією приблизно 8%, обчисленою виходячи з сухої речовини. Отримана суспензія мала відносну густину 1,032кг/л відносно води. рН суспензії модифікованого крохмалю доводили до 6,0. Потім суспензію нагрівали до 160°C прямою подачею пари (Schlick Model 825). Відхилення температури не перевищувало ±1°C. Суспензію витримували в колонці протягом 4 хвилин при температурі 160°C і тиску приблизно 5,5бар. Потім тиск знижували до атмосферного через клапан швидкого скидання тиску. Потім

суспензію зберігали при 95°C в резервуарі для зберігання.

Д. Розпилювальне сушіння

Сушіння суспензії з частини С здійснювали з використанням колони розпилювального сушіння Niro FSD 4, забезпеченої 0,8мм соплом і подачею 10л/годину. Температура повітря на впусканні підтримувалася 300°C, а температура повітря на випуску -120°C. Отриманий порошок являв собою наповнювач для тривалого вивільнення з наступними властивостями:

Властивості	
Вміст води	4,5%
Об'ємна густина	150г/л
Уявна густина	210г/л
pH	5,4
Пікове значення розміру частинки (лазерний вимірник частинок Sympatec)	50мкм

Приклад II А. Зшивання

Крохмаль з високим вмістом амілози (30,0кг), що містить приблизно 70% від ваги амілози (CI AmyloGel 03003) вміщували в реактор. У цей реактор додавали воду (55,0л), що містить гідроксид натрію (30,0г) і сульфат натрію (2,40кг). Отриману суспензію нагрівали до температури 30°C. Триметафосфат натрію (45г) додавали в реакційну суміш, в якій проходила реакція протягом однієї години.

В. Хімічна модифікація, гідроксипропілювання

Неочищену реакційну суміш з частини А переносили в реактор гідроксипропілювання. Реакційну суміш нагрівали до 40°C за 30 хвилин і реакцію дегазували азотом. Після повної дегазації додавали пропіленоксид (1,80кг). Реакційну суміш витримували при 40°C протягом 20 годин. Реакційну суміш нейтралізовували 0,1N H₂SO₄ (1:2 по об'єму) до pH 5,5. Суспензію крохмалю промивали в корзиночній центрифугі при швидкості 1200об./хв. Отриманий крохмальний коржик знов розчиняли до стану суспензії в 35л води і центрифугували протягом секунди. Отриманий крохмальний коржик висушували в пристрої для швидкої сушки при температурі повітря на впуску 160°C і температурі повітря на випуску 60°C.

С. Желатинування

Коржик з модифікованого гранулярного крохмалю розчиняли в демінералізованій воді для утворення суспензії з концентрацією приблизно 8%, обчисленою, виходячи з сухої речовини. Отримана суспензія мала відносну густину 1,032кг/л відносно води. pH суспензії модифікованого крохмалю доводили до 6,0. Потім суспензію нагрівали до 160°C прямою подачею пари (Schlick Model 825). Відхилення температури не перевищувало ±1°C. Суспензію витримували в колонці протягом 4 хвилин при температурі 160°C і тиску приблизно 5,5бар. Потім тиск знижували до атмосферного через клапан швидкого скидання тиску. Потім суспензію зберігали при 95°C в резервуарі для зберігання.

Д. Розпилювальне сушіння

Сушіння суспензії з частини С здійснювали з використанням колони розпилювального сушіння Niro FSD 4, забезпеченої 0,8мм соплом і подачею 10л/годину. Температура повітря на впуску підтримувалася 300°C, а температура повітря на випуску - 120°C. Отриманий порошок являв собою наповнювач тривалого вивільнення з наступними властивостями:

Властивості	
Вміст води	5,2%
Об'ємна густина	103г/л
Уявна густина	155г/л
pH	5,3
Пікове значення розміру частинки (лазерний вимірник частинок Sympatec)	70мкм

Lubritab® є твердим продуктом від Penwest Pharmaceuticals Co. (Cedar Rapids, IA, США). Kollidon™ SR є продуктом, що виробляється BASF (Німеччина). Encompress™ являє собою дигідрат дикальцій фосфату, який може бути придбаний у Mendell (Patterson, Нью-Йорк). Трамадол гідрохлорид може бути отриманий від Chemagis Ltd., 3 Hashlosa Street, п/с 9091, 61090, Тель-Авів, Ізраїль. Способи синтезу і очищення трамадолу описані, наприклад, в [патентах США №3652589, 5414129, 5672755, 5874620, 5877351 і 6169205].

Процес виробництва

Таблетки даного винаходу можуть бути виготовлені згідно з процесом, викладеним в звичайній блок-схемі послідовності операцій за Фіг.1, описаній більш детально нижче.

Зважування: неочищені матеріали розподіляли в чітко помічені контейнери.

Попередня суміш для ядра: Змішували частини Contramid® і колоїдного діоксиду кремнію і пропускали через сито #30 у відповідний контейнер.

Суміш для ядра: Вміщували частину Contramid® в мішалку. Пропускали трамадолу гідрохлорид через сито #30 і додавали в мішалку. Промивали контейнер з частиною Contramid® і додавали в мішалку. Просівали гідровану рослинну олію типу I через сито #30 і додавали в мішалку. У мішалку додавали попередню суміш для ядра. Додавали Contramid®, що залишився, в мішалку, і перемішували всі інгредієнти. Просівали магнію стеарат через сито #30 і додавали до інших інгредієнтів. Розподіляли суміш у підходящий контейнер і визначали як суміш для ядра.

Попередня суміш сухого покриття: Змішували частину ксантанової камеді і весь колоїдний діоксид кремнію і пропускали через сито #30.

Суміш для сухого покриття: Вміщували частину Kollidon® SR в мішалку. Пропускали трамадолу

гідрохлорид через сепаратор Kason з ситом #30 у підходящий контейнер і додавали в мішалку. Промивали контейнер з ксантановою камеддю, що залишилася, і додавали в мішалку. Просівали гідровану рослинну олію типу I через сито #30 і додавали в мішалку. Вмішували попередню суміш для сухого покриття і залишок Kollidon® SR в мішалку, і перемішували всі інгредієнти. Просівали магнію стеарат через сито #30 і додавали з іншими інгредієнтами. Розподіляли суміш у підходящий контейнер і визначали як суміш для сухого покриття.

Пресування: Використовували прес-машину Manesty Dry-Cota для виробництва таблеток з пресованим покриттям.

Приклад 1

Лікарські форми А, В і С, як показано в таблиці 3, були виготовлені згідно з процесом, викладеним вище.

Таблиця 3.

Склад лікарських форм А, В і С з контрольованим вивільненням

Інгредієнт	Лікарська форма А		Лікарська форма В		Лікарська форма С	
	%	мг/таблетка	%	мг/таблетка	%	мг/таблетка
Ядро	50	45	50	90	63,25	151,8
Трамадолу гідрохлорид	48,3	43,47	48,3	86,94	35,05	84,1
Contamid®	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
Гідровані рослинні олії	0,2	0,18	0,2	0,36	0,20	0,5
Диоксид кремнію	0,75	0,675	0,75	1,35	0,75	1,8
Магнію стеарат	100	90	100	180	100	240
Загальна вага ядра						
Трамадолу гідрохлорид	21,15	55	30,56	110	30,56	148,5
Диоксид кремнію	0,20	0,52	0,20	0,72	0,20	1,0
Kollidon SR®	51,42	133,7	45,16	162,58	45,16	219
Ксантанова камедь	25,72	66,86	22,58	81,3	22,58	109,5
Гідровані рослинні олії	1,00	2,6	1,00	3,6	1,00	4,9
Магнію стеарат	0,50	1,3	0,50	1,8	0,50	2,4
Загальна вага покриття	100	260	100,00	360	100	485
Покриття оболонкою таблетки						
Трамадолу гідрохлорид	28,57	100	37,04	200	41,38	300
Contamid®	12,42	43,47	16,10	86,94	11,60	84,1
Гідровані рослинні олії	0,94	3,275	0,92	4,95	0,92	6,7
Диоксид кремнію	0,20	0,7	0,20	1,08	0,20	1,5
Магнію стеарат	0,56	1,975	0,58	3,15	0,58	4,2
Kollidon SR®	38,20	133,7	30,11	162,58	30,21	219
Ксантанова камедь	19,11	66,86	15,06	81,3	15,10	109,5
Загальна вага покритого оболонкою таблетки	100	350	100	540	100	725

Профілі розчинення лікарських форм А, В і С показані на Фіг.2.

Біодоступність

Одиничний прийом

Приклад 2

Фармакокінетичний профіль трамадолу в плазмі і його основного метаболіту, О-десметилтрамадолу, визначали після одиничного перорального прийому 200мг (лікарської форми В), в порівнянні з доступною в теперішній час 100мг лікарською формою, Toralgic®, що приймається два рази на добу, а також визначали після прийому подвійної дози 200мг (лікарської форми В) в порівнянні з доступною в теперішній час 200мг лікарською формою Toralgic®, що приймається два рази на добу. Дослідження було відкритим, з одиничною дозою, рандомізованим, потрійним перехресним, щонайменше, з 7-ми денним періодом вимивання між кожним прийомом. Результати показані на Фіг.3(a) і 3(b).

Приклад 3

Визначали фармакокінетичний профіль плазми трамадолу і його основного метаболіту, О-десметилтрамадолу, після одиничного перорального прийому 100, 200 і 300мг лікарських форм А, В і С, відповідно. Дослідження було відкритим, з одиничною дозою, рандомізованим, потрійним перехресним, щонайменше з 7-ми денним періодом вимивання між кожним прийомом. Результати показані на Фіг.4(a) і 4(b).

Для пікової концентрації трамадолу в плазмі були отримані середній час (T_{max}), що складає від 2 до 8 годин, і середня пікова концентрація трамадолу в плазмі (C_{max}), яка була в три рази менше середньої концентрації в плазмі, отриманої через 24 години після прийому ($C_{24год}$) однієї дози композиції. У більш вузькому значенні, пікова концентрація трамадолу в плазмі (C_{max}), отримана в кожному випадку, в два рази менше концентрації в плазмі, отриманої через 24 години після прийому ($C_{24год}$) однієї дози композиції.

Приклад 4

Стаціонарний стан

Визначали фармакокінетичний профіль трамадолу і його основного метаболіту О-десметилтрамадолу в плазмі в стаціонарному стані після добового прийому 200мг лікарської форми В. Профіль отримали у відкритому, рандомізованому, подвійному перехресному дослідженні. Отримані результати показані на Фіг.5.

Даний винахід надає фармакологічну композицію з трамадолом для перорального прийому, підходящу для послідовного прийому, один раз на добу, що містить ефективну кількість трамадолу in vivo, в стаціонарному стані, в якому, протягом даного 24-ого періоду отримують максимальну концентрацію трамадолу в плазмі (C_{max}), яка в 2-3 рази перевищує мінімальну концентрацію трамадолу в плазмі (C_{min}). Більш точно, досягається середнє значення C_{max} , що не перевищує 350мг/мл. Більш того, концентрація в плазмі трамадолу в середньому може досягати величини, що не перевищує 90% C_{max} для щонайменше 18 годин 24-х годинного періоду.

Вираз " λ_z " являє собою константу швидкості видимого остаточного виведення, що визначається нахилом регресії під час лінійної в логарифмічному масштабі фази.

Вираз " $AUC_{0-T_{max}}$ " являє собою середнє значення площі під кривою концентрація в плазмі - час від 0 до T_{max} і використовується як індикатор швидкості абсорбції лікарської речовини, або утворення метаболіту. Воно обчислюється як середнє арифметичне площі під кривою концентрація в плазмі - час від 0 до T_{max} , обчисленої для кожного учасника в дослідженні біодоступності.

Вираз " $AUC_{0-\infty}$ " являє собою середнє значення площі під кривою концентрація в плазмі - час, екстрапольованої до нескінченності. Воно обчислюється як середнє арифметичне площі під кривою концентрація в плазмі - час, екстрапольованої від 0 до нескінченності, обчисленої для кожного учасника в дослідженні на біодоступність.

Вираз " C'_{max} " являє собою максимальну концентрацію, що спостерігається в плазмі, обчислену як

середнє значення окремих максимальних концентрацій в плазмі крові.

Вираз "напівперіод" являє собою напівперіод видимого остаточного виведення.

Вираз "СЗТД" являє собою одну другу величини терміну дії, тобто, час, протягом якого концентрації трамадолу знаходяться вище однієї другої значення C'_{\max} . Цей параметр є індикатором форми кривої концентрація в плазмі - час, тобто, при більшому значенні СЗТД краще контрольоване вивільнення.

Вираз "СЧУ" являє собою час утримання, який є оцінкою середнього значення часу, протягом якого молекули трамадолу знаходяться в тілі після перорального прийому.

Вираз " t_{\max} " являє собою час досягнення C_{\max} .

Вираз " T_{\max} " являє собою час, при якому спостерігається максимальна концентрація в плазмі крові для кожного окремого учасника дослідження на біодоступність.

Вираз " R_{start} " являє собою час, при якому концентрації в плазмі починають зменшуватись лінійно в логарифмічному масштабі, тобто, час, при якому закінчилася або абсорбція лікарської речовини або утворення метаболіту.

Фармакокінетичні параметри трамадолу композиції з контрольованим вивільненням представлені в таблиці 4, а фармакокінетичні параметри О-десметилтрамадолу композиції з контрольованим вивільненням представлені в таблиці 5.

Таблиця 4. Сумарні фармакокінетичні параметри трамадолу

Вміст активного агента в лікарській формі (мг)	Доза (мг)	Кількісний показник розподілу	C_{\max} (нг/мл)	AUC_0 (нг·год./мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·год./мл)	$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ (год. ⁻¹)	λ_z (год. ⁻¹)	R_{start} (год.)	Напівперіод (год.)	СЧУ (год.)	СЗТД (год.)	AUC_{0-24} (нг·год./мл)	AUC_{0-24}/AUC_0 (%)
100	100	Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	91,03 26,83	2108 731	625 471	0,0442 0,0052	0,118 0,024	21,2 4,3	6,11 1,31	16,03 2,13	22,5 3,4	1635 465	78,9 6,60
		Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	196,55 58,33	4416 1192	915 567	0,0453 0,0108	0,118 0,025	22,9 5,0	6,11 1,26	16,46 2,28	23,5 4,5	3374 860	77,2 8,1
200	200	Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	290,08 147,16	6741 2156	1578 1338	0,0432 0,0126	0,115 0,023	24,8 4,4	6,30 1,52	17,60 3,03	25,4 6,6	4900 1544	73,9 10,1
		Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	487,35 210,43	9332 3767	Не обчислено Не обчислено	0,0544 0,0198	0,120 0,027	21,1 6,5	6,11 1,53	15,33 2,83	Не обчислено Не обчислено	7471 2887	80,0 10,1

Таблиця 5. Сумарні фармакокінетичні параметри О-десметилтрамадолу

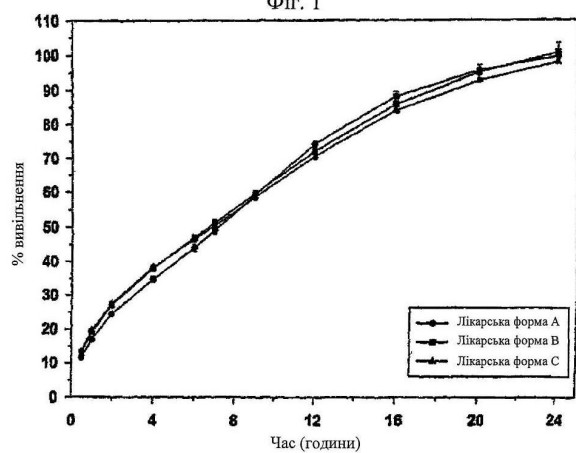
Вміст активного агента в лікарській формі (мг)	Доза (мг)	Кількісний показник розподілу	C_{\max} (нг/мл)	AUC_0 (нг·год./мл)	$AUC_{0-\infty}$ (нг·год./мл)	$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$ (год. ⁻¹)	λ_z (год. ⁻¹)	R_{start} (год.)	Напівперіод (год.)	СЗТД (год.)	AUC_{0-24} (нг·год./мл)	AUC_{0-24}/AUC_0 (%)
100	100	Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	20,38 6,67	520 170	179 92	0,0394 0,0054	0,106 0,256	23,1 4,2	6,96 1,91	25,6 2,9	380 123	72,5 7,69
		Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	43,13 16,53	1080 338	540 164	0,0395 0,0078	0,111 0,028	25,1 4,0	6,69 1,84	26,3 5,0	782 750	71,3 8,8
200	200	Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	59,88 19,19	1641 538	587 312	0,0374 0,0092	0,102 0,029	25,8 3,6	7,36 2,21	28,1 6,6	1107 346	67,9 11,0
		Середнє арифметичне SD (середньо-квадратичного відхилення)	114,34 46,39	1266 773	Не обчислено Не обчислено	0,0457 0,0147	0,094 0,028	18,7 5,5	8,14 2,98	Не обчислено Не обчислено	1909 651	74,6 10,9

Об'єм даного винаходу не обмежується певними варіантами винаходу, викладеними в цих прикладах, які призначені для ілюстрації найбільш переважних варіантів здійснення. Більш того, різні модифікації даного винаходу або інших варіантів здійснення, які є функціонально еквівалентними таким, показаним і викладеним в даному описі, можуть стати очевидними фахівцям в даній галузі техніки і призначені, щоб бути охопленими прикладеною формулою винаходу. Крім цього, незважаючи на те, що описані різні приклади об'єднаних елементів даного винаходу, також слід розуміти, що це не призначене бути вичерпним, і відмітні особливості одного варіанту здійснення можуть бути об'єднані з такими іншого, і такі інші комбінації розглядаються як такі, що знаходяться в об'ємі даного винаходу, викладеного в даному описі.

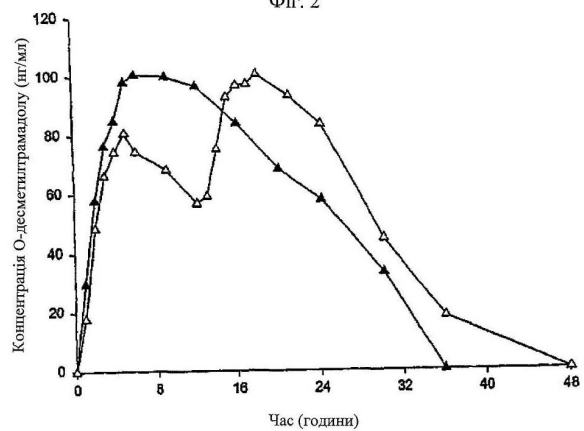
Наводилися деякі посилання, повне розкриття яких включене в даний опис як посилання



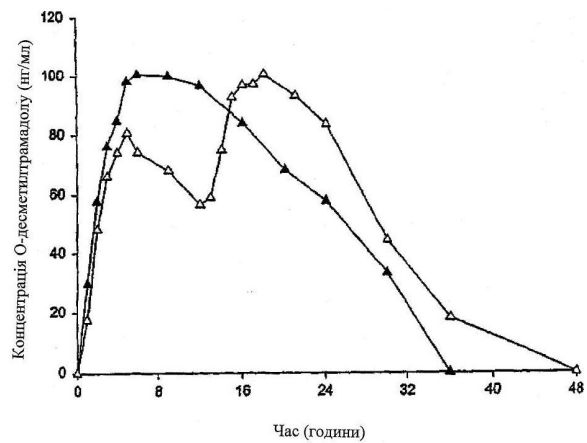
Фіг. 1



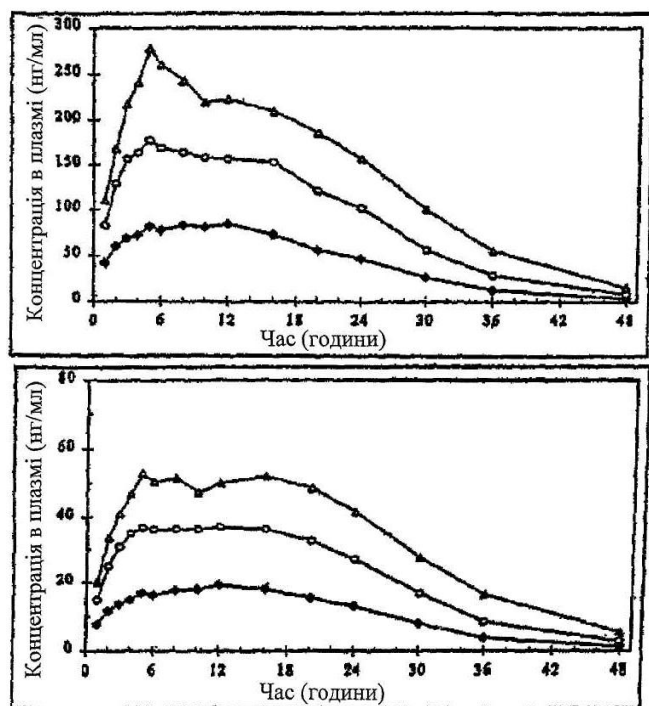
Фіг. 2



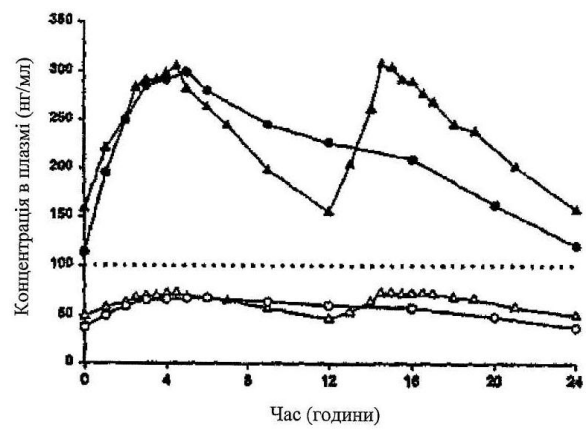
Фіг. 3(a)



Фіг. 3(b)
Фіг. 4(a)



Фіг. 4(b)



Фіг. 5