

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023807**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.07.29

(21) Номер заявки
201171403

(22) Дата подачи заявки
2007.08.24

(51) Int. Cl. *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)

(54) **УСТОЙЧИВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ,
СОДЕРЖАЩИЕ ОПИОИДНЫЙ АНАЛЬГЕТИК**

(31) **60/840,244**

(32) **2006.08.25**

(33) **US**

(43) **2012.05.30**

(62) **200900343; 2007.08.24**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПЭДЬЮ ФАРМА Л.П. (US)

(72) Изобретатель:
**Мэннион Ричард Оуэн, О`Доннэлл
Эдвард Патрик, МакКенна Уильям
Генри, Хуан Хайюн Хью (US)**

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

(56) EP-A-1859789
US-A1-2005031546
WO-A-2005016313
WO-A-2005102286
WO-A-03024430

(57) Изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального применения, например устойчивым к разрушению формам с пролонгированным высвобождением, содержащим опиоидный анальгетик, представляющий собой оксикодон гидрохлорида, а также к их применению и способу лечения боли.

B1

023807

023807

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, например устойчивой к разрушению лекарственной форме, включающей опиоидный анальгетик, и способам их производства и применения, а также к методам лечения.

Предпосылки создания изобретения

Иногда встречаются случаи злоупотребления фармацевтическими средствами. Например, конкретная доза опиоидного агониста может действовать более эффективно при парентеральном введении, чем та же доза при пероральном употреблении. Некоторые препараты разрушают для того, чтобы использовать содержащийся в них опиоидный агонист для недозволённых целей. Например, иногда наркозависимые лица измельчают или подвергают экстракции растворителями (например, этанолом) препараты опиоидных агонистов с регулируемым высвобождением с тем, чтобы быстро выделить содержащиеся в них опиоиды для перорального или парентерального употребления.

Лекарственные формы опиоидных агонистов с пролонгированным высвобождением, которые могут высвободить часть опиоида при контакте с этанолом, могут также привести к тому, что пациент получит дозу быстрее, чем это планировалось, если пациент не ознакомится с инструкцией по применению и примет алкоголь вместе с лекарственной формой.

Остается потребность в разработке лекарственных форм для перорального введения, содержащих опиоидный агонист, в которых не наблюдалось бы существенного изменения высвобождения опиоида при контакте с алкоголем и/или которые обладали бы достаточной устойчивостью к разрушению.

Сущность изобретения

Задачей некоторых вариантов настоящего изобретения является предложение устойчивой к разрушению лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей активный ингредиент, такой как опиоидный анальгетик.

Задачей некоторых вариантов настоящего изобретения является предложение лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей активный ингредиент типа опиоидного анальгетика, устойчивой к измельчению.

Задачей некоторых вариантов настоящего изобретения является предложение лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей активный ингредиент, такой как опиоидный анальгетик, устойчивой к экстракции алкоголем и потере дозы при применении его вместе со спиртом или при контакте со спиртом.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением представляет собой композицию, содержащую:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000 и

(2) по меньшей мере один опиоидный анальгетик, представляющий собой оксикодон гидрохлорида, и лекарственная форма содержит 5-500 мг оксикодон гидрохлорида;

причем композиция содержит по меньшей мере 80 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000.

Согласно некоторым таким вариантам активным ингредиентом является оксикодон гидрохлорид и композиция содержит более примерно 5 мас.% оксикодон гидрохлорида.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000;

(2) 10 мг оксикодон гидрохлорида;

и в которой композиция содержит по меньшей мере примерно 85 мас.% полиэтиленоксида.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального введения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000;

(2) 15 или 20 мг оксикодон гидрохлорида;

и в которой композиция содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% полиэтиленоксида.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального введения с пролонгированным высвобождением, как описано выше, в которых плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением равна или меньше примерно 1.20 г/см³.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального введения с пролонгированным высвобождением, как описано выше, которые растворяются

со скоростью, при которой при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, высвобождается 12.5-55 мас.% активного ингредиента через 1 ч, 25-65 мас.% активного ингредиента через 2 ч, 45-85 мас.% активного ингредиента через 4 ч и 55-95 мас.% активного ингредиента через 6 ч.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального введения с пролонгированным высвобождением, как описано выше, которые при тестировании в сравнительных клинических условиях биоэквивалентны коммерческому продукту ОхуContin™.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального введения с пролонгированным высвобождением, как описано выше, которые содержат 10 мг оксикодон гидрохлорида, при тестировании в сравнительных клинических условиях биоэквивалентна эталонной таблетке, содержащей 10 мг оксикодон гидрохлорида в матричной форме препарата, включающей:

- a) оксикодон гидрохлорид: 10.0 мг/таблетку;
- b) лактозу (распылительная сушка): 69.25 мг/таблетку;
- c) повидон: 5.0 мг/таблетку;
- d) Eudragit® RS 30D (тверд.): 10.0 мг/таблетку;
- e) Triacetin®: 2.0 мг/таблетку;
- f) стеариловый спирт: 25.0 мг/таблетку;
- g) тальк: 2.5 мг/таблетку;
- h) стеарат магния: 1.25 мг/таблетку;

и в которой эталонную таблетку изготавливают путем следующих стадий:

- 1) Eudragit® RS 30D и Triacetin® объединяют, пропуская через сито 60 меш, и перемешивают на низкой скорости в течение примерно 5 мин или до достижения равномерного распределения;
- 2) оксикодон по HCl, лактозу и повидон помещают в чашу гранулятора с кипящим слоем/сушителя (FBD) и суспензию распыляют на порошок в кипящем слое;
- 3) если нужно уменьшить размер частиц, то после распыления гранулят пропускают через сито #12;
- 4) сухой гранулят помещают в миксер;
- 5) одновременно требуемое количество стеарилового спирта расплавляют при температуре примерно 70°C;
- 6) расплавленный стеариловый спирт добавляют в гранулят при перемешивании;
- 7) воскообразный гранулят переносят в гранулятор с кипящим слоем/сушителем и дают остыть до комнатной температуры или ниже;
- 8) охлажденный гранулят просеивают через сито #12;
- 9) воскообразный гранулят помещают в смеситель/блендер и покрывают нужными количествами талька и стеарата магния в течение примерно 3 мин;
- 10) гранулят прессуют в 125-мг таблетки на подходящем аппарате для таблетирования.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам с пролонгированным высвобождением, как описано выше, которые содержат 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120 или 160 мг оксикодон гидрохлорида.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам с пролонгированным высвобождением, как описано выше, в которых опиоидный анальгетик является оксикодон гидрохлоридом, содержащим 14-гидрокси Кодеинон в концентрации менее примерно 25 м.д.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам с пролонгированным высвобождением, как описано выше, в виде таблетки, которая сверху покрыта слоем порошка полиэтиленоксида с образованием таблетки, содержащей внутреннюю часть таблетки и слой полиэтиленоксида, окружающий внутреннюю часть таблетки.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам с пролонгированным высвобождением, как описано выше, которые имеют форму двухслойной или многослойной таблетки, причем один из слоев содержит препарат с пролонгированным высвобождением, а один из других слоев содержит препарат немедленного высвобождения.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к методу лечения, при котором лекарственную форму согласно данному изобретению, содержащую опиоидный анальгетик, назначают пациенту для болеутоления.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к применению высокомолекулярного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000 в качестве образующего матрицу вещества в производстве твердой лекарственной формы для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей активный ингредиент, который выбирают из опиоидов для придания твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением устойчивости к экстракции спиртом

Термин "пролонгированное высвобождение" используют в целях данного изобретения для продуктов, которые служат для изготовления лекарства, которое действует в течение длительного времени по-

сле введения путем глотания, что позволяет уменьшить частоту приема формы по сравнению с традиционной лекарственной формой (например, раствором или лекарственной формой немедленного высвобождения).

Термин "немедленное высвобождение" используют в данном изобретении для продуктов, которые служат для изготовления лекарства, которое растворяется в содержимом желудка без промедления или без продолжительного растворения или всасывания.

Термин "твердая лекарственная форма для перорального введения с пролонгированным высвобождением" относится к вводимой форме, содержащей единичную дозу активного ингредиента в форме с пролонгированным высвобождением, такой как "матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением", и необязательно другие адьюванты и добавки, традиционные в данной области, такие как защитное покрытие или капсулы и т.п., и необязательно любые другие добавки или компоненты, используемые в лекарственных формах. Если не оговорено особо, термин "твердая лекарственная форма для перорального введения с пролонгированным высвобождением" относится к указанной лекарственной форме в неповрежденном виде, т.е. до любого разрушения. Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением может быть, например, в виде таблетки, содержащей лекарственную форму с пролонгированным высвобождением, или капсулы, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением в виде множества частиц. "Лекарственная форма с пролонгированным высвобождением" может содержать часть активного ингредиента в форме с пролонгированным высвобождением и другую часть активного ингредиента в форме с немедленным высвобождением, например, в виде слоя активного ингредиента с немедленным высвобождением, окружающего лекарственную форму или компонент с немедленным высвобождением в составе лекарственной формы.

Термин "матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением" используют в целях данного изобретения для сформированной твердой формы композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент и имеющей по меньшей мере одну особенность - пролонгированное высвобождение, например, благодаря веществу матрицы для пролонгированного высвобождения, такому как высокомолекулярный полиэтиленоксид. Необязательно композиция может содержать более двух таких соединений, а именно другие активные ингредиенты и добавленные замедлители и/или другие вещества, включая, но не ограничиваясь ими, низкомолекулярные полиэтиленоксиды и другие адьюванты и добавки, традиционные в данной области.

Термин "биоэквивалентный/биоэквивалентность" используют в целях настоящего изобретения для обозначения лекарственной формы, которая характеризуется среднегеометрическими значениями C_{max} , AUC_t и AUC_{inf} для активного ингредиента, причем 90% доверительные интервалы, установленные для соотношения (тест/эталон), попадают в интервал 80.00-125.00%. Предпочтительно, чтобы средние значения C_{max} , AUC_t и AUC_{inf} , определенные как для состояния после еды, так и для состояния натощак, попадали в интервал 80.00-125.00%.

Термин "полиэтиленоксид" используют в целях данного изобретения для молекулярной массы по меньшей мере 25000, определенной как принято в данной области, и предпочтительно для молекулярной массы по меньшей мере 100000. Композиции с более низкими молекулярными массами обычно определяют как полиэтиленгликоли.

Термин "высокомолекулярный полиэтиленоксид" используют в целях настоящего изобретения для молекулярной массы по меньшей мере примерно 1000000. Для целей этого изобретения примерную молекулярную массу определяют реологическим методом. Считают, что полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 1000000, если 2 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 400-800 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 1 при 10 об/мин и 25°C. Полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 2000000, если 2 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 2000-4000 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 3 при 10 об/мин и 25°C. Полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 4000000, если 1 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 1650-5500 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 2 при 2 об/мин и 25°C. Полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 5000000, если 1 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 5500-7500 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 2 при 2 об/мин и 25°C. Полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 7000000, если 1 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 7500-10000 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 2 при 2 об/мин и 25°C. Полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 8000000, если 1 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 10000-15000 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 2 при 2 об/мин и 25°C. Для низкомолекулярных полиэтиленоксидов принято считать, что полиэтиленоксид имеет молекулярную массу примерно 100000, если 5 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 30-50 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 1 при 50 об/мин и 25°C и полиэтиленоксид

имеет молекулярную массу примерно 900000, если 5 мас.% водный раствор указанного полиэтиленоксида имеет вязкость в интервале 8800-17600 мПа·с (сП), определенную на вискозиметре Brookfield Model RVF со шпинделем No. 2 при 2 об/мин и 25°C.

Термин "низкомолекулярный полиэтиленоксид" используют в целях данного изобретения для молекулярной массы менее примерно 1000000, определенной описанным выше реологическим методом.

Термин "прямое прессование" в целях настоящего изобретения относят к способу таблетирования, в котором таблетку или любую другую спрессованную лекарственную форму получают способом, включающим стадии сухого смешения соединений и прессования сухой смеси с образованием лекарственной формы, например, с использованием диффузной смеси и/или конвекционного способа смешения (см. например, Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms (Твердые лекарственные формы для перорального введения с немедленным и модифицированным высвобождением), Manufacturing Equipment Addendum).

Термин "слой движущихся частиц" относят в целях настоящего изобретения к порции таблеток, которые движутся относительно друг друга, как, например, в дражировочных котлах, при соответствующей скорости вращения или в кипящем слое таблеток. Предпочтительно, чтобы слой свободно движущихся таблеток уменьшал слипание таблеток друг с другом или препятствовал ему.

Термин "сплющивание" и родственные термины, использованные в контексте сплющивания таблеток или других лекарственных форм согласно настоящему изобретению, означает, что к таблетке прилагают усилие в направлении, практически перпендикулярном к ее диаметру и практически вдоль оси, например, таблетки. Усилие можно приложить с помощью настольного пресса (если точно не назван другой) в такой степени, которая необходима для достижения заданного соотношения сплюсненности/уменьшенной толщины. В некоторых вариантах изобретения сплющивание не приводит к разламыванию таблетки на куски, однако ребра растрескиваются с образованием отдельных кусков. Сплюсненность описывают в терминах толщины сплюсненной таблетки по сравнению с толщиной несплюсненной таблетки в % толщины по отношению к толщине несплюсненной таблетки. Помимо таблеток сплющивание можно применять к любой конфигурации лекарственной формы, причем усилие прилагают в одном направлении практически вдоль линии наименьшего диаметра (т.е. вдоль оси) частицы, если частица имеет несферическую форму, и в любом направлении, если частица является сферической. Затем сплюсненность описывают в терминах соотношения толщина/наименьший диаметр сплюсненной конфигурации по сравнению с соотношением толщина/наименьший диаметр несплюсненной конфигурации, выраженной в % толщины относительно соотношения толщина/наименьший диаметр несплюсненной конфигурации, если начальная форма является несферической, или в % толщины по отношению к диаметру несплюсненной частицы, если начальная форма является сферической. Толщину измеряют с помощью прибора для измерения толщины (например, цифрового толщиномера или цифрового кронциркуля). На фиг. 4-6 показаны таблетки, которые были сплюснены с помощью настольного пресса. Начальная конфигурация таблеток показана на фиг. 1-3 на левой фотографии.

В некоторых вариантах изобретения, помимо использования настольного пресса для сплющивания таблеток/лекарственных форм, можно применить молоток. При таком способе сплющивания ударяют молотком в направлении практически по линии, направленной вдоль оси, например, таблетки. Сплюсненность также описывают в терминах соотношения толщина/наименьший диаметр сплюсненной конфигурации по сравнению с несплюсненной конфигурацией, выраженного в % толщины по отношению к соотношению толщина/наименьший диаметр для несплюсненной конфигурации, если начальная форма является несферической, или в % толщины по отношению к диаметру несплюсненной конфигурации, если начальная форма является сферической. Толщину измеряют с помощью прибора для измерения толщины (например, цифрового толщиномера или цифрового кронциркуля).

Альтернативно, тесты на разрушающее усилие или твердость таблетки можно проводить так, как это описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 edition, 1990, Chapter 89 "Oral Solid Dosage Forms", pages 1633-1665, который включен здесь ссылкой. При этом используют аппарат Schleuniger, в котором таблетку/лекарственную форму помещают между парой плоскопараллельных пластин и прессуют с помощью плоских пластин таким образом, что усилие прилагается практически перпендикулярно толщине и практически вдоль оси таблетки, что приводит к уменьшению диаметра в этом направлении. Этот уменьшенный диаметр описывают в терминах % диаметра в расчете на диаметр таблетки до проведения теста на разрушающее усилие. Разрушающее усилие или твердость таблетки определяют как усилие, при котором тестируемая таблетка/лекарственная форма ломается. Таблетки/лекарственные формы, которые не ломаются, а только деформируются под действием приложенной силы, считают устойчивыми к разрушению под действием этой конкретной силы.

Следующий тест для количественной оценки прочности таблеток/лекарственных форм представляет собой тест на вдавливание с использованием текстурного анализатора, такого как TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). В этом способе таблетки/лекарственные формы кладут на наковальню из нержавеющей стали со слегка вогнутой поверхностью и последовательно подвергают действию падающего зонда от текстурного анализатора TA-8A, например зонда в виде стальных шариков диаметром 1/8 дюйма. Перед началом эксперимента таблетку располага-

ют прямо под зондом так, чтобы падающий зонд проникал в таблетку вдоль оси, т.е. в центре таблетки, а усилие от падающего зонда было приложено практически перпендикулярно диаметру и практически вдоль оси таблетки. Вначале зонд текстурного анализатора перемещается по направлению к испытуемой таблетке с предтестовой скоростью. При контакте зонда с поверхностью таблетки и при достижении усилия срабатывания зонд начинает двигаться с тестовой скоростью и проникает внутрь таблетки. Для каждой глубины проникновения пробы, которую далее будут называть "расстоянием", измеряют соответствующее усилие и суммируют данные. Когда зонд достигает нужной максимальной глубины проникновения, он изменяет направление движения и поднимается обратно с посттестовой скоростью, причем все последующие данные можно суммировать. Разрушающее усилие определяют как усилие в первом локальном максимуме, которое достигается на соответствующей диаграмме усилие/расстояние, и рассчитывают с помощью программы анализатора текстуры "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English". Не связывая себя какой-либо теорией, можно считать, что в этой точке происходит структурное повреждение таблетки/лекарственной формы в виде разрушения. Однако разрушенные таблетки/лекарственные формы согласно некоторым вариантам настоящего изобретения остаются целыми, о чем свидетельствует наличие устойчивости к падающему зонду. Соответствующее расстояние в первом локальном максимуме далее называют расстоянием "глубины проникновения до разрушения".

Для целей некоторых вариантов настоящего изобретения термин "прочность при разрушении" относится к твердости таблеток/лекарственных форм, которую предпочтительно определять с помощью аппарата Schleuniger, а термин "разрушающее усилие" отражает прочность таблеток/лекарственных форм, которую предпочтительно определять в тесте на вдавливание с помощью текстурного анализатора.

Следующим параметром матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, который можно оценить по результатам описанного выше теста на вдавливание, является нагрузка на матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на вдавливание, как описано выше. Величина нагрузки соответствует интегральному усилию на все расстояние.

Термин "устойчивый к разрушению" для целей некоторых вариантов настоящего изобретения относится к лекарственным формам, которые можно, по меньшей мере, сплющить с помощью настольного пресса, как описано выше, без разрушения не более чем примерно на 60% толщины, более предпочтительно не более чем примерно на 50% толщины, более предпочтительно не более чем примерно на 40% толщины, даже более предпочтительно не более чем примерно на 30% толщины и наиболее предпочтительно не более чем примерно на 20, 10 и 5% толщины.

Для целей некоторых вариантов настоящего изобретения лекарственные формы считают "устойчивыми к экстракции спиртом", если соответствующие лекарственные формы обеспечивают такую скорость растворения *in vitro*, определенную на USP аппарате 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока без ферментов (SGF) с 40% этанолом при 37°C, что процент активного вещества, выделившегося за 0.5 ч, предпочтительно за 0.5 и 0.75 ч, более предпочтительно за 0.5, 0.75 и 1 ч, даже более предпочтительно за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч и наиболее предпочтительно за 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов или предпочтительно не более чем примерно на 15% пунктов в каждый из указанных отрезков времени от соответствующей скорости растворения *in vitro*, определенной на USP аппарате 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока без ферментов (SGF) при 37°C без этанола.

Термин "устойчивость к разрушению" для целей настоящего изобретения относится к лекарственным формам, которые, по меньшей мере, устойчивы к разрушению или устойчивы к экстракции спиртом, предпочтительно к тому и другому, как описано выше, и могут иметь другие параметры устойчивости.

Для целей настоящего изобретения термин "активный ингредиент" относят к фармацевтически активному веществу, которое включает все без ограничения опиоидные анальгетики.

Для целей настоящего изобретения термин "опиоидный анальгетик" включает отдельные соединения или композиции соединений, которые выбирают из группы опиоидов и которые оказывают анальгезирующий эффект. К их числу относятся один опиоидный агонист или комбинация опиоидный агонистов, один смешанный опиоидный агонист-антагонист или комбинация смешанных опиоидных агонистов-антагонистов или часть опиоидных агонистов и одного или нескольких опиоидных антагонистов, а также стереоизомеры, простые или сложные эфиры, соли, их гидраты и сольваты, композиции из любых указанных выше соединений и т.п.

Описанное здесь изобретение конкретно относится к использованию опиоидных анальгетиков в форме любых фармацевтически приемлемых солей.

Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваются ими, соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат и т.п.; соли органических кислот, такие как формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат и т.п.; сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат, *p*-толуолсульфонат и т.п.; соли аминокислот, такие как аргинат, аспарагинат, глутамат и т.п., и соли металлов, такие как натриевая соль, калиевая соль, цезиевая соль и т.п.; щелочно-земельных металлов, такие как кальциевая соль, магниевая соль и т.п.; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтиламина, соль дициклогек-

силамина, соль N,N'-дибензилэтилендиамина и т.п.

Опиоиды, используемые согласно настоящему изобретению, могут содержать один или несколько асимметрических центров и могут включать энантимеры, диастереомеры или другие стереоизомерные формы. Настоящее изобретение также предполагает включить использование всех возможных форм, а также их рацемических и расщепленных форм и их смесей. В случае, если описанные здесь соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, то будут включены как E-, так и Z-геометрические изомеры. Все таутомеры будут также включены в настоящее изобретение.

Использованный здесь термин "стереомеры" является общим термином для всех изомеров индивидуальных молекул, которые отличаются только пространственной ориентацией их атомов. Он включает энантимеры и изомеры соединений, содержащих более одного хирального центра, которые не являются зеркальным отображением друг друга (диастереоизомеры).

Термин "хиральный центр" относится к атому углерода, с которым соединены четыре разные группы.

Термин "энантиомер" или "энантиомерный" относится к молекуле, которая не совпадает с ее зеркальным изображением и, следовательно, оптически активна, причем энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное отображение вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин "рацемический" относится к оптически не активной смеси равных частей энантиомеров.

Термин "расщепление" относится к разделению или концентрированию или удалению одной из двух энантиомерных форм молекулы.

Опиоидные агонисты, используемые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, альфентанил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтриамбутен, этилморфин, этонитазен, эторфин, дигидроэторфин, фентанил и производные, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, норморфин, норпипанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамид, профептазин, промедол, проперидин, пропексифен, суфентанил, тилидин, трамадол, их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых препаратов и т.п.

Опиоидные антагонисты, используемые в комбинации с опиоидными агонистами, как описано выше, включают налоксон, налтрексон и налмефен или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты, смеси любых указанных соединений и т.п.

В некоторых вариантах используют, например, комбинацию оксикодона по HCl и налоксона HCl в соотношении 2:1.

В некоторых вариантах опиоидные анальгетики выбирают из кодеина, морфина, оксикодона, гидрокодона, гидроморфона или оксиморфона или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов, смесей любых указанных препаратов и т.п.

В некоторых вариантах опиоидный анальгетик представляет собой оксикодон, гидроморфон или оксиморфон или их соль, например гидрохлорид. Лекарственная форма содержит примерно 5-500 мг оксикодон гидрохлорида, примерно 1-100 мг гидроморфон гидрохлорида или примерно 5-500 мг оксиморфон гидрохлорида. При использовании других солей, производных или форм можно использовать эквимолярные количества любых других фармацевтически приемлемых солей или производных или форм, включая, но не ограничиваясь ими, гидраты и сольваты или свободные основания. Лекарственная форма содержит, например, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120 или 160 мг оксикодон гидрохлорида или эквимолярные количества любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но не ограничиваясь ими, гидраты и сольваты или свободные основания. Лекарственная форма содержит, например, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120 или 160 мг оксиморфон гидрохлорида или эквимолярные количества любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но не ограничиваясь ими, гидраты и сольваты или свободные основания. Лекарственная форма содержит, например, 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 48 или 64 мг гидроморфон гидрохлорида или эквимолярные количества любой другой фармацевтически приемлемой соли, производного или формы, включая, но не ограничиваясь ими, гидраты и сольваты или свободные основания.

В патентах WO 2005/097801 A1, США 7129248 B2 и США 2006/0173029 A1, которые все включены здесь ссылками, описан способ получения оксикодон гидрохлорида с концентрацией 14-гидрокси Кодеина менее примерно 25 м.д., предпочтительно менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д. или менее примерно 5 м.д., более предпочтительно менее примерно 2 м.д., менее примерно 1 м.д., менее примерно 0.5 м.д. или менее примерно 0.25 м.д.

Использованный здесь термин "м.д." означает "миллионная доля". Относительно 14-

гидроксикодеонона "м.д." означает миллионную долю 14-гидроксикодеонона в конкретном образце. Концентрацию 14-гидроксикодеонона можно определить любым способом, известным в данной области, предпочтительно методом ВЭЖХ с УФ-детектированием.

В некоторых вариантах настоящего изобретения, в которых активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид, используют оксикодон гидрохлорид с концентрацией 14-гидроксикодеонона менее примерно 25 м.д., предпочтительно менее примерно 15 м.д., менее примерно 10 м.д. или менее примерно 5 м.д., более предпочтительно менее примерно 2 м.д., менее примерно 1 м.д., менее примерно 0.5 м.д. или менее примерно 0.25 м.д.

В некоторых других вариантах согласно данному изобретению можно использовать другие терапевтически активные ингредиенты либо в комбинации с опиоидами, либо вместо опиоидов. Примеры таких терапевтически активных ингредиентов включают антигистаминовые препараты (например, дименгидринат, дифенгидрамин, хлорфенирамин и дексхлорфенирамин малеат), нестероидные противовоспалительные ингредиенты (например, напроксин, диклофенак, индометацин, ибупрофен, сулиндак, ингибиторы Кокс-2) и ацетаминофен, противорвотные средства (например, метохлопрамид, метилналтрексон), антиэпилептики (например, фенитоин, мепробамат и нитразепам), сосудорасширяющие средства (например, нифедипин, папаверин, дилтиазем и никардипин), противокашлевые и отхаркивающие средства (например, кодеин фосфат), антиастматические средства (например, теофиллин), антациды, противоспазматические средства (например, атропин, скополамин), антидиабетические средства (например, инсулин), диуретики (например, этакриновая кислота, бендрофлутиазид), антигипотензивные средства (например, пропранолол, клонидин), антигипертензивные средства (например, клонидин, метилдопа), бронхорасширяющие средства (например, албутерол), стероиды (например, гидрокортизон, триамцинолон, преднизон), антибиотики (например, тетрациклин), противогеоморроидальные средства, гипнотики, психотропные, антидиарейные, миколитики, седативные, противоотечные средства (например, псевдоэфедрин), слабительные, витамины, стимуляторы (включая подавляющие аппетит типа фенилпропаноламина) и каннабиоиды, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

В некоторых вариантах изобретение относится к использованию в качестве активных ингредиентов ингибиторов Кокс-2 в комбинации с опиоидными анальгетиками или вместо опиоидных анальгетиков, например ингибиторов Кокс-2, таких как мелоксикам (4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид), как описано в патенте США серийный № 10/056347 и 11/825938, который включен здесь ссылкой, набуметон (4-(6-метокси-2-нафтил)-2-бутанон), как описано в патенте США серийный № 10/056348, который включен ссылкой, целекоксиб (4-[5-(4-метилфенил)-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил]бензолсульфонамид), как описано в патенте США серийный № 11/698394, который включен здесь ссылкой, нимесулид (N-(4-нитро-2-феноксифенил)метансульфонамид), как описано в патенте США серийный № 10/057630, который включен здесь ссылкой, и N-[3-(формиламино)-4-оксо-6-фенокси-4H-1-бензопиран-7-ил]метансульфонамид (Т-614), как описано в патенте США серийный № 10/057632, который включен здесь ссылкой.

Настоящее изобретение также относится к лекарственным формам, в которых используют такие активные ингредиенты, как, например, бензодиазепины, барбитураты или амфетамины. Их можно объединять с соответствующими антагонистами.

Термин "бензодиазепины" относится к бензодиазепинам и лекарствам, которые являются производными бензодиазепина и способны подавлять центральную нервную систему. Бензодиазепины включают, но не ограничиваются ими, альпразолам, бромазепам, хлордiazепоксид, хлоразепат, diaзепам, эстазолам, флуразепам, халазепам, кетазолам, лоразепам, нитразепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам, триазолам, метилфенидат, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты и смеси. Антагонисты бензодиазепина, которые можно использовать в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, флумазенил, а также его фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Барбитураты относятся к седативно-гипнотическим лекарствам, полученным из барбитуровой кислоты (2,4,6-триоксогексагидропиримидин). Барбитураты включают, но не ограничиваются ими, амобарбитал, апробарботал, бутабарбитал, буталбитал, метогексикал, мефобарбитал, метарбитал, пентобарбитал, фенобарбитал, секобарбитал и также смеси их фармацевтически приемлемых солей, гидратов и сольватов. Антагонисты барбитуратов, которые можно использовать в данном изобретении, включают, но не ограничиваются ими, амфетамины, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

Стимуляторы относятся к лекарствам, которые стимулируют центральную нервную систему. Стимуляторы включают, но не ограничиваются ими, амфетамины, такие как амфетамин, комплекс декстро-амфетаминовой смолы, декстроамфетамин, метамфетамин, метилфенидат, а также их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты и их смеси. Антагонисты стимуляторов, которые можно использовать в данном изобретении, включают, но не ограничиваются ими, бензодиазепины, а также описанные здесь их фармацевтически приемлемые соли, гидраты и сольваты.

14.5 (отверждена в течение 1 ч, с покрытием).

Фиг. 32 представляет собой диаграмму теста на вдавливание из примера 20 для таблетки из примера 16.1 (отверждена в течение 15 мин, с покрытием).

Фиг. 33 представляет собой диаграмму теста на вдавливание из примера 20 для таблетки из примера 16.2 (отверждена в течение 15 мин, с покрытием).

Фиг. 34 представляет собой диаграмму теста на вдавливание из примера 21 для таблетки из примера 16.1 (отверждена в течение 15 мин, с покрытием) и для 60 мг таблетки промышленного Охуcontin™.

Фиг. 35 представляет собой диаграмму теста на вдавливание из примера 21 для таблетки из примера 16.2 (отверждена в течение 15 мин, с покрытием) и для 80 мг таблетки промышленного Охуcontin™.

На фиг. 36 показана средняя концентрация оксикодона в плазме в зависимости от временного профиля в линейном масштабе [совокупность: полный анализ, статус (после еды)] согласно примеру 26.

На фиг. 37 показана средняя концентрация оксикодона в плазме в зависимости от временного профиля в логарифмическом масштабе [совокупность: полный анализ, статус (после еды)] согласно примеру 26.

На фиг. 38 показана средняя концентрация оксикодона в плазме в зависимости от временного профиля в линейном масштабе [совокупность: полный анализ, статус (после еды)] согласно примеру 26.

На фиг. 39 показана средняя концентрация оксикодона в плазме в зависимости от временного профиля в логарифмическом масштабе [совокупность: полный анализ, статус (после еды)] согласно примеру 26.

На фиг. 40 показан типичный вид разрушенных таблеток ОхуContin™ 10 мг и таблеток из примера 7.2 согласно примеру 27.

На фиг. 41 показан типичный вид размолотых 10 мг таблеток из примера 7.2 и таблеток ОхуContin® до и после растворения в течение 45 мин согласно примеру 27.

На фиг. 42 показаны профили растворения размолотой 10 мг таблетки из примера 7.2 и таблеток разрушенного ОхуContin™ 10 мг согласно примеру 27.

На фиг. 43 показаны графики распределения частиц по размерам в размолотых таблетках (таблетки ОхуContin™ 10 мг из примеров 7.2 и примера 14.5) согласно примеру 27.

Подробное описание

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к способу получения твердой фармацевтической лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, включающему, по меньшей мере, следующие стадии:

(а) объединение:

(1) по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 и

(2) по меньшей мере одного активного ингредиента с образованием композиции;

(b) формование композиции с образованием матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением;

(c) отверждение указанной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, включающее, по меньшей мере, стадию отверждения путем нагревания матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением до температуры, которая является, по меньшей мере, температурой размягчения указанного полиэтиленоксида, в течение по меньшей мере примерно 1 мин.

Предпочтительно проводить отверждение при атмосферном давлении.

В одном варианте настоящее изобретение относится к способу получения твердой лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, включающему, по меньшей мере, следующие стадии:

(а) объединение:

(1) по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000 и

(2) по меньшей мере одного активного ингредиента с образованием композиции;

b) формование композиции с образованием матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением;

(c) отверждение указанной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, включающее, по меньшей мере, стадию отверждения путем нагревания матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением до температуры, которая является, по меньшей мере, температурой размягчения указанного полиэтиленоксида, в течение по меньшей мере примерно 5 мин.

Предпочтительно проводить отверждение при атмосферном давлении. В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к способу получения твердой лекарственной формы для перорального введения с пролонгированным высвобождением, включающему, по меньшей мере, следующие стадии:

(а) объединение:

(1) по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 и

- (2) по меньшей мере одного активного ингредиента с образованием композиции;
- b) формование композиции с образованием матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением;
- (с) отверждение указанной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, включающее, по меньшей мере, стадию отверждения, на которой указанный полиэтиленоксид, по меньшей мере, частично плавится.

Предпочтительно проводить отверждение при атмосферном давлении.

В некоторых вариантах композицию формуют на стадии b) в матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением в виде таблеток. Для формования матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением в виде таблетки можно использовать прямое прессование. Прямое прессование является эффективным и простым способом формования таблеток, при котором можно избежать таких стадий способа, как влажная грануляция. Однако можно использовать и другие способы получения таблеток, известные в данной области, такие как влажная грануляция и последующее прессование гранул в форме таблеток.

В одном варианте отверждение матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением на стадии с) включает, по меньшей мере, стадию отверждения, на которой высокомолекулярный полиэтиленоксид в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением, по меньшей мере, частично плавится. Например, плавится по меньшей мере примерно 20% или по меньшей мере примерно 30% высокомолекулярного полиэтиленоксида в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением. Предпочтительно, чтобы плавилось по меньшей мере примерно 40% или по меньшей мере примерно 50%, более предпочтительно по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 75% или по меньшей мере примерно 90% высокомолекулярного полиэтиленоксида в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением. В предпочтительном варианте плавится примерно 100% высокомолекулярного полиэтиленоксида.

В других вариантах отверждение матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением на стадии с) включает, по меньшей мере, стадию отверждения, на которой матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением нагревают до повышенной температуры в течение определенного периода времени. В таких вариантах температуры, используемые на стадии с), т.е. температуры отверждения, достигают, по меньшей мере, температуры размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида. Не связывая себя какой-либо теорией, можно полагать, что отверждение при температуре, которая близка к температуре размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, вызовет, по меньшей мере, прилипание частиц полиэтиленоксида друг к другу или даже их слипание. Согласно вариантам температура отверждения составляет по меньшей мере примерно 60°C или по меньшей мере примерно 62°C или находится в интервалах примерно 62-90°C или примерно 62-85°C, или примерно 62-80°C, или примерно 65-90°C, или примерно 65-85°C, или примерно 65-80°C. Предпочтительно, чтобы температура отверждения находилась в интервале примерно 68-90°C, или примерно 68-85°C, или примерно 68-80°C, более предпочтительно примерно 70-90°C, или примерно 70-85°C, или примерно 70-80°C, наиболее предпочтительно примерно 72-90°C, или примерно 72-85°C, или примерно 72-80°C. Температура отверждения может быть по меньшей мере примерно 60°C или по меньшей мере 62°C, но менее примерно 90°C или менее примерно 80°C. Предпочтительно, чтобы она находилась в интервале примерно 62-72°C, в частности примерно 68-72°C. Предпочтительно, чтобы температура отверждения была равна по меньшей мере нижнему пределу интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида или по меньшей мере примерно 62-68°C. Более предпочтительно, чтобы температура отверждения была внутри интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида или по меньшей мере примерно 70°C. Даже более предпочтительно, чтобы температура отверждения была равна, по меньшей мере, верхнему пределу интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида или по меньшей мере примерно 72°C. В альтернативном варианте температура отверждения может быть выше верхнего предела интервала размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например температура отверждения составляет по меньшей мере примерно 75°C или по меньшей мере примерно 80°C.

В тех вариантах, в которых отверждение матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением на стадии с) включает, по меньшей мере, стадию отверждения, на которой матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением нагревают до повышенной температуры в течение определенного периода времени, этот период времени далее называют временем отверждения. Для определения времени отверждения устанавливают начальный и конечный момент стадии отверждения. Для целей настоящего изобретения начальный момент стадии отверждения определяют как момент достижения температуры отверждения.

В некоторых вариантах на температурном профиле стадии отверждения имеется плато между начальной и конечной точкой отверждения. В таких вариантах конечный момент стадии отверждения определяют как момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают, например снижают нагрев, и/или начинают следующую стадию охлаждения и температура падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур

размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C. По достижении температуры отверждения, т.е. в начале стадии отверждения, в ходе стадии отверждения могут наблюдаться отклонения от температуры отверждения. Такие отклонения допустимы, если они не превышают примерно $\pm 10^\circ\text{C}$, предпочтительно примерно $\pm 6^\circ\text{C}$ и более предпочтительно примерно $\pm 3^\circ\text{C}$. Например, когда надо поддерживать температуру отверждения по меньшей мере примерно 75°C, измеряемая температура может временно возрасти до значения примерно 85°C, предпочтительно примерно 81°C и более предпочтительно примерно 78°C, а также измеряемая температура может падать до значения примерно 65°C, предпочтительно примерно 69°C и более предпочтительно примерно 72°C. В случаях более заметного падения температуры и/или в случае, когда температура падает ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C, стадия отверждения останавливается, т.е. достигается конечный момент. Отверждение можно начать заново путем подъема температуры до температуры отверждения.

В других вариантах температурный профиль стадии отверждения между начальным и конечным моментом стадии отверждения имеет форму параболы или треугольника. Это означает, что после начального момента, т.е. времени начала стадии отверждения, температура возрастает и достигает максимума, а затем снижается. В таких вариантах конечный момент определяют как момент времени, когда температура падает ниже температуры отверждения.

В этом контексте следует отметить, что для характеристики температуры отверждения в зависимости от типа аппарата для отверждения, который далее будут называть устройством для отверждения, можно измерять разные температуры.

В некоторых вариантах стадию отверждения можно проводить в сушильном шкафу. В таких вариантах измеряют температуру в сушильном шкафу. Когда стадия отверждения протекает в сушильном шкафу, то температуру отверждения определяют как заданную температуру внутри сушильного шкафа и началом стадии отверждения считают тот момент, когда температура достигает температуры отверждения. Конечным моментом стадии отверждения считают (1) тот момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и затем температура в сушильном шкафу падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C на плато температурного профиля или (2) момент времени, когда температура внутри сушильного шкафа падает ниже температуры отверждения на параболическом или треугольном температурном профиле. Предпочтительно, чтобы стадия отверждения начиналась тогда, когда температура внутри сушильного шкафа достигает температуры отверждения по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C. В предпочтительных вариантах температурный профиль в ходе стадии отверждения имеет форму плато, причем температура отверждения, т.е. температура внутри сушильного шкафа, предпочтительно составляет по меньшей мере примерно 68°C, например примерно 70, или примерно 72, или примерно 73°C, или находится внутри интервала примерно 70-75°C, а время отверждения предпочтительно находится в интервале от примерно 30 мин до примерно 20 ч, более предпочтительно от примерно 30 мин до примерно 15 ч или от примерно 30 мин до примерно 4 ч или от примерно 30 мин до примерно 2 ч. Наиболее предпочтительно, чтобы время отверждения находилось в интервале от примерно 30 мин до примерно 90 мин.

В некоторых других вариантах отверждение проводят в устройствах для отверждения, которые нагревают током воздуха с подачей нагретого воздуха (на входе) и его отводом, типа, например, дражировочного котла или кипящего слоя. Такие устройства для отверждения далее называют устройствами для отверждения с конвекцией. В таких устройствах для отверждения возможно замерять температуру входящего воздуха, т.е. температуру нагретого воздуха, входящего в устройство для отверждения с конвекцией, и/или температуру уходящего воздуха, т.е. температуру воздуха, покидающего устройство для отверждения с конвекцией. Можно также определять или, по меньшей мере, устанавливать температуру препаратов внутри устройства для отверждения с конвекцией во время стадии отверждения, например, с помощью инфракрасных приборов для измерения температуры, таких как ИК-пирометр, или с помощью датчиков температуры внутри устройства для отверждения помещенных рядом с матричными формами препаратов с пролонгированным высвобождением. На основании этого при проведении стадии отверждения в устройстве для отверждения с конвекцией можно определить температуру отверждения и измерить время отверждения следующим образом.

В одном варианте при измерении времени отверждения способом 1 температуру отверждения определяют как заданную температуру подаваемого воздуха, и началом стадии отверждения считают момент времени, когда температура подаваемого воздуха достигает температуры отверждения. Концом стадии отверждения считают (1) момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и температура подаваемого воздуха затем падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C, на плато температурного профиля или (2) момент времени, когда температура подаваемого воздуха падает ниже температуры отверждения на параболиче-

ском или треугольном температурном профиле. Предпочтительно, чтобы стадия отверждения начиналась по способу 1, когда температура подаваемого воздуха достигает температуры отверждения по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C. В предпочтительном варианте температурный профиль во время стадии отверждения имеет вид плато, причем предпочтительно, чтобы температура отверждения, т.е. заданная температура подаваемого воздуха, составляла по меньшей мере примерно 72°C, например примерно 75°C, и предпочтительно, чтобы время отверждения, определенное по способу 1, находилось в интервале от примерно 15 мин до примерно 2 ч, например примерно от 30 мин до примерно 1 ч.

В другом варианте, в котором время отверждения определяют по способу 2, температуру отверждения определяют как заданную температуру отходящего воздуха, и началом стадии отверждения считают момент времени, когда температура отходящего воздуха достигает температуры отверждения. Концом стадии отверждения считают (1) момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и затем температура отходящего воздуха падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C, на плато температурного профиля или (2) момент времени, когда температура отходящего воздуха падает ниже температуры отверждения на параболическом или треугольном температурном профиле. Предпочтительно, чтобы стадия отверждения начиналась по способу 2, когда температура отходящего воздуха достигает температуры отверждения - по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C. В предпочтительных вариантах температурный профиль во время стадии отверждения имеет вид плато, причем предпочтительно, чтобы температура отверждения, т.е. заданная температура отходящего воздуха, составляла по меньшей мере примерно 68°C, по меньшей мере примерно 70°C или по меньшей мере примерно 72°C, например заданная температура отходящего воздуха составляет примерно 68, примерно 70, примерно 72, примерно 75 или примерно 78°C, причем предпочтительно, чтобы время отверждения, определенное по способу 2, находилось в интервале от примерно 1 мин до примерно 2 ч, предпочтительно от примерно 5 до примерно 90 мин, например время отверждения составляет примерно 5, примерно 10, примерно 15, примерно 30, примерно 60, примерно 70, примерно 75 или примерно 90 мин. В более предпочтительном варианте время отверждения, которое определяют по способу 2, находится в интервале от примерно 15 мин до примерно 1 ч.

В следующем варианте, в котором время отверждения определяют по способу 3, температуру отверждения определяют как заданную температуру матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением и начало стадии отверждения определяют как момент времени, когда температура матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением, которую можно определить с помощью, например, ИК-пирометра, достигает температуры отверждения. Конец стадии отверждения определяют как (1) момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и затем температура матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C, на плато температурного профиля или (2) момент времени, когда температура матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением падает ниже температуры отверждения на параболическом или треугольном температурном профиле. Предпочтительно, чтобы стадия отверждения начиналась по способу 3, когда температура матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением достигает температуры отверждения, равной по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C. В еще одном варианте, в котором время отверждения определяют по способу 4, температуру отверждения определяют как заданную температуру, измеренную с помощью датчика температуры, например проволочной термодпары, помещенной внутри устройства для отверждения рядом с матричными формами препарата с пролонгированным высвобождением; при этом начало стадии отверждения определяют как момент времени, когда температура, измеренная с помощью датчика температуры внутри устройства для отверждения рядом с матричными формами препарата с пролонгированным высвобождением, достигает температуры отверждения. Конец стадии отверждения определяют как (1) момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и затем температура, измеренная с помощью датчика температуры, падает ниже температуры отверждения более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например, ниже примерно 62°C, на плато температурного профиля или (2) момент времени, когда температура, измеренная с помощью датчика температуры, падает ниже температуры отверждения на параболическом или треугольном температурном профиле. Предпочтительно, чтобы стадия отверждения начиналась по способу 4, когда температура, измеренная с помощью датчика температуры внутри устройства для отверждения рядом с матричными формами препарата с пролонгированным высвобождением, достигает температуры отверждения по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере при-

мерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, более предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C. В предпочтительном варианте температурный профиль во время стадии отверждения имеет форму плато, причем предпочтительно, чтобы температура отверждения, т.е. заданная температура, измеренная с помощью датчика температуры внутри устройства для отверждения рядом с матричными формами препарата с пролонгированным высвобождением, составляла по меньшей мере примерно 68°C, например примерно 70°C, и предпочтительно, чтобы время отверждения, которое определяют по способу 4, находилось в интервале от примерно 15 мин до примерно 2 ч, например время отверждения составляет примерно 60 или примерно 90 мин.

Если отверждение проводят в конвекционном устройстве для отверждения, время отверждения можно определить любым из способов 1, 2, 3 или 4. В предпочтительном варианте время отверждения определяют по способу 2.

В некоторых вариантах температуру отверждения определяют как заданный температурный интервал, например температуру отверждения определяют как заданный интервал температур, например, подаваемого воздуха или заданный интервал температур отходящего воздуха. В таких вариантах начало стадии отверждения определяют как момент времени, при котором достигается нижний предел заданного интервала температур, а конец стадии отверждения определяют как момент времени, когда нагревание прекращают или, по меньшей мере, уменьшают и температура последовательно падает ниже нижнего предела заданного интервала температур более чем примерно на 10°C и/или ниже нижнего предела интервала температур размягчения высокомолекулярного полиэтиленоксида, например ниже примерно 62°C.

Время отверждения, т.е. период времени, в течение которого матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением доводят до температуры отверждения, которую можно определить, например, способами 1, 2, 3 и 4, как описано выше, составляет по меньшей мере примерно 1 или по меньшей мере примерно 5 мин. Время отверждения может варьироваться от примерно 1 мин до примерно 24 ч или от примерно 5 мин до примерно 20 ч или от примерно 10 мин до примерно 15 ч или от примерно 15 мин до примерно 10 ч или от примерно 30 мин до примерно 5 ч в зависимости от конкретной композиции и от препарата и температуры отверждения. Параметр композиции, время отверждения и температуру отверждения выбирают такими, чтобы достичь указанной устойчивости к разрушению. Согласно некоторым вариантам время отверждения варьируют от примерно 15 до примерно 30 мин. Согласно другим вариантам, в которых температура отверждения составляет по меньшей мере примерно 60°C или по меньшей мере примерно 62°C, предпочтительно по меньшей мере примерно 68°C, по меньшей мере примерно 70°C, по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C или варьируется от примерно 62 до примерно 85°C или от примерно 65 до примерно 85°C, предпочтительно, чтобы время отверждения составляло по меньшей мере примерно 15 мин, по меньшей мере примерно 30 мин, по меньшей мере примерно 60 мин, по меньшей мере примерно 75 мин, по меньшей мере примерно 90 или примерно 120 мин. В предпочтительных вариантах, в которых температура отверждения составляет, например, по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C или по меньшей мере примерно 70°C, предпочтительно по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C или варьируется от примерно 62 до примерно 80°C, от примерно 65 до примерно 80°C, от примерно 68 до примерно 80°C, от примерно 70 до примерно 80°C или от примерно 72 до примерно 80°C, предпочтительно, чтобы время отверждения составляло по меньшей мере примерно 1 или по меньшей мере примерно 5 мин.

Более предпочтительно, чтобы время отверждения составляло по меньшей мере примерно 10, по меньшей мере примерно 15 или по меньшей мере примерно 30 мин. В некоторых таких вариантах время отверждения можно выбрать по возможности коротким, но достичь нужной устойчивости к разрушению. Например, предпочтительно, чтобы время отверждения не превышало примерно 5 ч, более предпочтительно оно не должно превышать примерно 3 ч и наиболее предпочтительно, чтобы оно не превышало примерно 2 ч. Предпочтительно, чтобы время отверждения находилось в интервале от примерно 1 мин до примерно 5 ч, от примерно 5 мин до примерно 3 ч, от примерно 15 мин до примерно 2 ч или от примерно 15 мин до примерно 1 ч. Любая комбинация температур отверждения и времен отверждения, как описано здесь, находится в объеме настоящего изобретения.

В некоторых вариантах композицию только доводят до температуры отверждения, пока высокомолекулярный полиэтиленоксид, присутствующий в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением, не достигнет температуры размягчения и/или по меньшей мере частично не расплавится. В некоторых таких вариантах время отверждения может быть менее примерно 5 мин, например время отверждения может варьироваться от примерно 0 мин до примерно 3 ч или от примерно 1 мин до примерно 2 ч или от примерно 2 мин до примерно 1 ч. Возможно быстрое отверждение, если выбрать устройство для отверждения, в котором можно быстро нагреть высокомолекулярный полиэтиленоксид в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением, по меньшей мере, до температуры размягчения, так чтобы высокомолекулярный полиэтиленоксид, по меньшей мере, частично расплавился. Такими устройствами для отверждения являются, например, микроволновые печи, ультразвуковые устройства, аппараты со световым облучением, такие как аппараты с УФ-облучением, микроволновые

(СВЧ)-печи или любые способы, известные специалистам в данной области.

Специалистам известно, что размер матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением может определять необходимое время отверждения и температуру отверждения, которые приводят к нужной устойчивости к разрушению. Не связывая себя какой-либо теорией, можно считать, что в случае крупной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, такой как большая таблетка, необходим более длинный период отверждения для передачи тепла внутрь препарата, чем в случае соответствующего препарата меньшего размера. Более высокая температура повышает скорость теплопередачи и в результате уменьшает необходимое время отверждения.

Стадию отверждения с) можно проводить в сушильном шкафу. Лучше проводить стадию отверждения с) в движущемся слое матричных форм препарата с пролонгированным высвобождением, как, например, в дражировочном котле. Дражировочный котел позволяет проводить стадию отверждения в периодическом режиме с последующей стадией нанесения покрытия без переноса лекарственных форм, например, таблеток. Такой способ может включать следующие стадии:

(а) объединение:

(1) по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 и

(2) по меньшей мере одного активного ингредиента с образованием композиции;

б) формование указанной композиции с образованием матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением в форме таблетки прямым прессованием;

(с) отверждение указанной таблетки нагреванием движущегося слоя таблеток до температуры примерно 62-90°C, предпочтительно примерно 70-90°C, в течение по меньшей мере примерно 1 мин или по меньшей мере 5 мин, предпочтительно по меньшей мере примерно 30 мин, в дражировочном котле и последовательное охлаждение слоя движущихся таблеток до температуры ниже примерно 50°C; и затем

(d) нанесение покрытия на лекарственную форму в указанном дражировочном котле.

В некоторых вариантах после стадии d) нанесения покрытия на лекарственную форму можно проводить еще одну стадию отверждения. Дополнительную стадию отверждения можно проводить так же, как стадию с). В некоторых таких вариантах предпочтительно, чтобы температура отверждения дополнительной стадии составляла по меньшей мере примерно 70°C, по меньшей мере примерно 72 или по меньшей мере примерно 75°C, а время отверждения находилось в интервале от примерно 15 мин до примерно 1 ч, например примерно 30 мин.

В некоторых вариантах в композицию добавляют антиоксидант, например ВНТ (бутилированный гидрокситолуол).

В некоторых вариантах стадия отверждения с) приводит к уменьшению плотности матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, так что плотность отвержденной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением оказывается ниже плотности матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением до стадии отверждения с). Предпочтительно, чтобы плотность отвержденной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением была ниже по меньшей мере примерно на 0.5%. Более предпочтительно, чтобы плотность отвержденной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением по сравнению с плотностью неотвержденной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением была ниже по меньшей мере примерно на 0.7%, по меньшей мере примерно 0.8%, по меньшей мере примерно 1.0%, по меньшей мере примерно 2.0 или по меньшей мере примерно 2.5%. Не связывая себя какой-либо теорией, можно полагать, что благодаря отсутствию повышенного давления на стадии с) матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением расширяется, что приводит к уменьшению плотности.

Согласно следующему аспекту изобретения плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением в твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, предпочтительно содержащей оксикодон НСI в качестве активного ингредиента, равна или менее примерно 1.20 г/см³. Предпочтительно, чтобы она была равна или меньше примерно 1.19 г/см³, равна или меньше примерно 1.18 г/см³ или равна или меньше примерно 1.17 г/см³. Например, плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением находится в интервале примерно 1.10-1.20 г/см³, примерно 1.11-1.20 г/см³ или примерно 1.11-1.19 г/см³. Предпочтительно, чтобы она находилась в интервале примерно 1.12-1.19 г/см³ или примерно 1.13-1.19 г/см³, более предпочтительно примерно 1.13-1.18 г/см³.

Плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением предпочтительно определять по принципу Архимеда с помощью жидкости с известной плотностью (ρ_0). Матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением сначала взвешивают на воздухе и затем пропитывают жидкостью и взвешивают. Из этих двух взвешиваний плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением ρ можно определить по уравнению

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0$$

где ρ - плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением; A - масса матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением на воздухе; B - масса матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, смоченной жидкостью; и ρ_0 - плотность жидкости при данной температуре. Подходящей жидкостью с известной плотностью ρ_0 является, например, гексан.

Предпочтительно определять плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением с помощью весов Top-loading Mettler Toledo Model # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 и комплекта для определения плотности 33360. Предпочтительно использовать гексан в качестве жидкости с известной плотностью ρ_0 .

Приведенные в описании значения плотности соответствуют плотности матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением при комнатной температуре.

Предпочтительно относить плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением к плотности препарата без покрытия, например, к плотности внутренней таблетки. В тех вариантах, где матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением содержит покрытие, например, когда она уже прошла стадию нанесения покрытия d) после стадии отверждения с), предпочтительно определять плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением до стадии нанесения покрытия или удалять покрытие из матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением с покрытием и затем определять плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением без покрытия.

В описанных выше вариантах можно использовать высокомолекулярный полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии примерно 2000000-5000000 или 2000000-8000000. В частности, можно использовать полиэтиленоксиды с молекулярной массой по данным реологии примерно 2000000, 4000000, 7000000 или 8000000. Конкретно можно использовать полиэтиленоксиды с молекулярной массой по данным реологии примерно 4000000.

В тех вариантах, когда композиция содержит также по меньшей мере один низкомолекулярный полиэтиленоксид, можно использовать такие полиэтиленоксиды с примерной молекулярной массой по данным реологии менее 1000000, например полиэтиленоксиды с молекулярной массой по данным реологии примерно 100000-900000. Добавку таких низкомолекулярных полиэтиленоксидов можно использовать для конкретного регулирования скорости высвобождения, например для увеличения скорости высвобождения препарата или для замедления этого процесса в некоторых специальных целях. В таких вариантах можно использовать по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой примерно 100000 по данным реологии.

В некоторых таких вариантах композиция содержит по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 и по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии менее 1000000, причем композиция содержит по меньшей мере примерно 10 мас.% или по меньшей мере примерно 20 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии менее примерно 1000000. В некоторых таких вариантах температура отверждения составляет менее примерно 80°C или даже менее примерно 77°C.

В некоторых вариантах общее содержание полиэтиленоксида в композиции составляет по меньшей мере примерно 80 мас.%. Не связывая себя какой-либо теорией, можно считать, что высокие концентрации полиэтиленоксида повышают устойчивость к разрушению, как описано выше, т.е. увеличивают прочность при разрушении, и устойчивость к экстракции спиртом. Согласно некоторым таким вариантам активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид и композиция содержит более примерно 5 мас.% оксикодон гидрохлорида.

В некоторых таких вариантах содержание в композиции по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 составляет по меньшей мере примерно 80 мас.%. В некоторых вариантах содержание в композиции по меньшей мере одного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 составляет по меньшей мере примерно 85 мас.% или по меньшей мере примерно 90 мас.%. В таких вариантах можно использовать полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 4000000 или по меньшей мере 7000000. В некоторых таких вариантах активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид или гидроморфон гидрохлорид, хотя согласно этому аспекту изобретения можно использовать и другие активные ингредиенты и композиция будет содержать более примерно 5 мас.% оксикодон гидрохлорида или гидроморфон гидрохлорида.

В некоторых вариантах, когда количество лекарства в композиции составляет по меньшей мере примерно 20 мас.%, полиэтиленоксид может составлять всего примерно 75 мас.%. В другом варианте, когда количество лекарства в композиции находится в интервале примерно 25-35 мас.%, полиэтиленоксид может составлять примерно 65-75 мас.%. Например, в вариантах, когда количество лекарства в композиции составляет примерно 32 мас.%, полиэтиленоксид может составлять примерно 67 мас.%.

В некоторых вариантах изобретения во время или после осуществления способа отверждения/стадии отверждения добавляют стеарат магния с тем, чтобы избежать слипания таблеток. В некото-

рых таких вариантах стеарат магния добавляют в конце процесса отверждения/стадии отверждения перед охлаждением таблеток или во время охлаждения таблеток. Другими реагентами против слипания могли бы быть тальк, оксид кремния, коллоидный диоксид кремния, стеарат кальция, воск карнаубы, длинноцепные жирные спирты и воски, такие как стеариновая кислота и стеариловый спирт, минеральное масло, парафин, микрокристаллическая целлюлоза, глицерин, пропиленгликоль и полипропиленгликоль. Наряду с этим или альтернативно нанесение покрытия можно начинать при высокой температуре.

В некоторых вариантах, когда стадию отверждения с) проводят в дражировочном котле, слипания таблеток можно избежать или слипшиеся таблетки можно разделить путем увеличения скорости вращения котла во время или после стадии отверждения, причем в последнем случае, например, до или во время охлаждения таблеток. Скорость вращения котла увеличивают до такой, при которой все таблетки разделяются и не слипаются.

В некоторых вариантах изобретения начальное пленочное покрытие или часть пленочного покрытия наносят до проведения стадии отверждения с). Это пленочное покрытие образует "оболочку" для матричных форм препаратов с пролонгированным высвобождением или таблеток, которая функционирует как антиадгезив, т.е. помогает избежать слипания препаратов или таблеток. В некоторых таких вариантах пленочное покрытие, которое наносят до стадии отверждения, представляет собой пленку Oradru. После стадии отверждения с) можно провести следующую стадию нанесения пленки. Настоящее изобретение охватывает также любые твердые лекарственные формы для перорального применения с пролонгированным высвобождением, получаемые по любому способу, описанному выше.

Независимо настоящее изобретение относится также к твердым лекарственным формам для перорального применения с пролонгированным высвобождением.

В некоторых вариантах изобретение относится к твердым лекарственным формам для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащим матричные формы препаратов с пролонгированным высвобождением, включающие активный ингредиент, в форме таблеток или множества частиц, причем таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, так что толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 60% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная таблетка или множество сплющенных частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro* несплющенной эталонной таблетки или множества эталонных частиц.

В некоторых таких вариантах таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная таблетка или множество сплющенных частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов или не более чем на 15% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro* несплющенной эталонной таблетки или множества эталонных частиц.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, включающую активный ингредиент, в форме таблетки или множества частиц, причем таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 60% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная таблетка или множество сплющенных частиц и несплющенная эталонная таблетка или множество эталонных частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, при которой количество активного ингредиента, высвободившегося за 0.5 ч, составляет примерно 5-40 мас. %.

В некоторых таких вариантах таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных

частиц из множества после сплющивания соответствует не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и

причем указанная сплющенная таблетка или множество сплюснутых частиц и несплющенная эталонная таблетка или множество эталонных частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, при которой количество активного ингредиента, высвободившегося за 0.5 ч, составляет примерно 5-40 мас.% или примерно 5-30 мас.% или примерно 5-20 мас.% или примерно 10-18 мас.%.

В некоторых вариантах изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, включающую активный ингредиент, в форме таблетки или множества частиц, причем таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества частиц после сплющивания соответствует не более чем примерно 60% толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная или несплющенная таблетка или множество сплюснутых или несплюснутых частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40% этанол, при 37°C, при которой количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем примерно на 20% пунктов в каждый момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro*, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C без этанола, сплюснутая или несплюснутая эталонная таблетка или множества эталонных сплюснутых или несплюснутых частиц.

В некоторых вариантах таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания соответствует не более чем примерно 60% или не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или частиц из множества отдельных частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная и несплющенная таблетка или частица из множества частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40% этанол, при 37°C, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем примерно на 20% пунктов или не более чем примерно на 15% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro*, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C без этанола, сплюснутая или несплюснутая эталонная таблетка или множества эталонных частиц соответственно.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, включающую активный ингредиент, в форме таблетки или множества частиц, причем таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества частиц после сплющивания соответствует не более чем примерно 60% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная или несплющенная таблетка или множество сплюснутых и несплюснутых частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40% или 0% этанола при 37°C, при которой за 0.5 ч высвобождается примерно 5-40 мас.% активного ингредиента.

В некоторых вариантах таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или частиц из множества отдельных частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная или несплющенная таблетка или множество сплюснутых или несплюснутых частиц обеспечивают такую скорость растворения *in vitro* при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40 или 0% этанола, при 37°C, при которой за 0.5 ч высвобождается примерно 5-40 мас.% активного ингредиента, или примерно 5-30 мас.%, или примерно 5-20 мас.%, или примерно 10-18 мас.% активного ингредиента.

Такие лекарственные формы можно изготовить, как описано выше.

рых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000; и

(2) 32 мг гидроморфон гидрохлорида; и

эта композиция содержит по меньшей мере примерно 90 мас.% полиэтиленоксида.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) по меньшей мере один активный ингредиент, который предпочтительно выбирать из опиоидных анальгетиков;

(2) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000; и

(3) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии менее примерно 1000000.

В некоторых таких вариантах композиция содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% полиэтиленоксида. Композиция может также содержать по меньшей мере примерно 85-90 мас.% полиэтиленоксида. Согласно некоторым таким вариантам, в которых композиция содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% полиэтиленоксида, активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид или гидроморфон гидрохлорид и композиция содержит более примерно 5 мас.% оксикодон гидрохлорида или гидроморфон гидрохлорида. Композиция может также содержать 15-30 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000 и 65-80 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии менее 1000000 или композиция может содержать по меньшей мере примерно 20 мас.%, или по меньшей мере примерно 30 мас.%, или по меньшей мере примерно 50 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 800000 или по меньшей мере 900000; и

(2) по меньшей мере один активный ингредиент, который выбирают из опиоидных анальгетиков; и эта композиция содержит по меньшей мере примерно 80 мас.% полиэтиленоксида.

В некоторых вариантах изобретения матрица с пролонгированным высвобождением имеет плотность, равную или меньше примерно 1.20 г/см³, в некоторых вариантах плотность матричной формы с пролонгированным высвобождением равна или меньше примерно 1.19 г/см³, предпочтительно равна или меньше примерно 1.18 г/см³ или равна или меньше примерно 1.17 г/см³. Например, плотность матричной формы с пролонгированным высвобождением находится в интервале примерно 1.10-1.20 г/см³, примерно 1.11-1.20 г/см³ или примерно 1.11-1.19 г/см³. Предпочтительно, чтобы она была в интервале примерно 1.12-1.19 г/см³ или примерно 1.13-1.19 г/см³, более предпочтительно примерно 1.13-1.18 г/см³. Предпочтительно определять плотность по принципу Архимеда, как описано выше.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000; и

(2) по меньшей мере один активный ингредиент, и

причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на вдавливание характеризуется разрушающим усилием по меньшей мере примерно 110 Н.

В некоторых вариантах изобретения матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением характеризуется разрушающим усилием по меньшей мере примерно 110 Н, предпочтительно по меньшей мере примерно 120 Н, по меньшей мере примерно 130 Н или по меньшей мере примерно 140 Н, более предпочтительно по меньшей мере примерно 150 Н, по меньшей мере примерно 160 Н или по меньшей мере примерно 170 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 180 Н, по меньшей мере примерно 190 Н или по меньшей мере примерно 200 Н.

В некоторых вариантах настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным вы-

свобождением включает композицию, содержащую по меньшей мере:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000; и

(2) по меньшей мере один активный ингредиент, и

причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на вдавливание характеризуется "глубиной проникновения до растрескивания" по меньшей мере примерно 1.0 мм.

В некоторых вариантах изобретения матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на вдавливание характеризуется "глубиной проникновения до растрескивания" по меньшей мере примерно 1.0 мм или по меньшей мере примерно 1.2 мм, предпочтительно по меньшей мере примерно 1.4 мм, по меньшей мере примерно 1.5 мм или по меньшей мере примерно 1.6 мм, более предпочтительно по меньшей мере примерно 1.8 мм, по меньшей мере примерно 1.9 мм или по меньшей мере примерно 2.0 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 2.2 мм, по меньшей мере примерно 2.4 мм или по меньшей мере примерно 2.6 мм.

В некоторых таких вариантах изобретения матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением характеризуется разрушающим усилием по меньшей мере примерно 110 Н, предпочтительно по меньшей мере примерно 120 Н, по меньшей мере примерно 130 Н или по меньшей мере примерно 140 Н, более предпочтительно по меньшей мере примерно 150 Н, по меньшей мере примерно 160 Н или по меньшей мере примерно 170 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 180 Н, по меньшей мере примерно 190 Н или по меньшей мере примерно 200 Н и/или "глубиной проникновения до растрескивания" по меньшей мере примерно 1.0 мм или по меньшей мере примерно 1.2 мм, предпочтительно по меньшей мере примерно 1.4 мм, по меньшей мере примерно 1.5 мм или по меньшей мере примерно 1.6 мм, более предпочтительно по меньшей мере примерно 1.8 мм, по меньшей мере примерно 1.9 мм или по меньшей мере примерно 2.0 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 2.2 мм, по меньшей мере примерно 2.4 мм или по меньшей мере примерно 2.6 мм. Комбинация любых указанных величин разрушающего усилия и "глубины проникновения до растрескивания" входит в объем настоящего изобретения.

В некоторых вариантах матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на вдавливание сохраняет свою форму без разрушения при нагрузке примерно 0.06 Дж или по меньшей мере примерно 0.08 Дж, предпочтительно по меньшей мере примерно 0.09 Дж, по меньшей мере примерно 0.11 Дж или по меньшей мере примерно 0.13 Дж, более предпочтительно по меньшей мере примерно 0.15 Дж, по меньшей мере примерно 0.17 Дж или по меньшей мере примерно 0.19 Дж, наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 0.21 Дж, по меньшей мере примерно 0.23 Дж или по меньшей мере примерно 0.25 Дж.

Параметры "разрушающее усилие", "глубина проникновения до растрескивания" и "нагрузка" определяют в тесте на вдавливание, как описано выше, с помощью текстурного анализатора типа TA-XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583). Разрушающее усилие и/или "глубину проникновения до растрескивания" можно определять для матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением без покрытия или с покрытием. Предпочтительно определять разрушающее усилие и/или "глубину проникновения до растрескивания" для матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением без покрытия. Не обращаясь к теории, можно полагать, что покрытие, нанесенное на стадии d) способа производства твердой лекарственной формы для перорального применения с пролонгированным высвобождением, как описано выше, не вносит заметного вклада в величины разрушающего усилия и/или "глубины проникновения до растрескивания". Поэтому нельзя ожидать, что разрушающее усилие и/или "глубина проникновения до растрескивания", определенные для конкретной матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением с покрытием, будут заметно отличаться от значений, найденных для соответствующей матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением без покрытия.

В некоторых вариантах матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением имеет вид таблетки или множества частиц, и таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или множества отдельных частиц после сплющивания составляет не более чем примерно 60% от толщины таблетки или множества отдельных частиц до сплющивания. Предпочтительно, чтобы таблетку или множество отдельных частиц можно было по меньшей мере сплющить без разрушения и толщина таблетки или множества отдельных частиц после сплющивания составляла не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или множества отдельных частиц до сплющивания.

Предпочтительно сплющивать таблетки или множество отдельных частиц на настольном прессе или молотком, как описано выше.

В некоторых таких вариантах матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением имеет форму таблетки или множества частиц и эту таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, причем толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 60% от толщины таблетки или отдельной час-

тицы из множества частиц до сплющивания, и причем указанная сплющенная таблетка или множество сплющенных частиц обеспечивают скорость растворения *in vitro*, определенную на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, отличающуюся тем, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro* несплющенных эталонной таблетки или множества эталонных частиц. Предпочтительно, чтобы таблетку или множество отдельных частиц можно было, по меньшей мере, сплющить без разрушения, и толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляла не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, и причем скорость растворения *in vitro* указанной сплющенной таблетки или множества сплющенных частиц при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, такова, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов или не более чем на 15% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro* несплющенной эталонной таблетки или множества эталонных частиц.

В некоторых вариантах изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением имеет форму таблеток или множества частиц, и таблетку или множество отдельных частиц можно, по меньшей мере, сплющить без разрушения, так что толщина таблетки или отдельных частиц из множества после сплющивания составляет не более чем примерно 60% от толщины таблетки или отдельной частицы из множества частиц до сплющивания, причем скорость растворения *in vitro* указанной сплющенной или несплющенной таблетки или множества сплющенных и несплющенных частиц при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40% этанол, при 37°C, такова, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1 и 1.5 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro*, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) без этанола, при 37°C, для сплющенной и несплющенной эталонной таблетки или множества несплющенных эталонных частиц соответственно. Предпочтительно, чтобы таблетку или множество отдельных частиц можно было по меньшей мере сплющить без разрушения и толщина таблетки или множества отдельных частиц после сплющивания составляет не более чем примерно 60%, не более чем примерно 50% или не более чем примерно 40% или не более чем примерно 30% или не более чем примерно 20% или не более чем примерно 16% от толщины таблетки или множества отдельных частиц до сплющивания, причем скорость растворения *in vitro* указанной сплющенной или несплющенной таблетки или множества отдельных частиц при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF) и содержащего 40% этанол, при 37°C, такова, что количество активного ингредиента в процентах, высвободившегося за 0.5 ч или за 0.5 и 0.75 ч или за 0.5, 0.75 и 1 ч или за 0.5, 0.75, 1, 1.5 и 2 ч растворения, отличается не более чем на 20% пунктов или не более чем на 15% пунктов в каждый указанный момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro*, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C без этанола, для сплющенной и несплющенной эталонной таблетки или множества эталонных частиц соответственно.

В некоторых таких вариантах матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением в тесте на твердость таблетки не разрушается при максимальном усилии примерно 196 Н или примерно 439 Н.

Предпочтительно проводить тест на твердость таблетки для определения прочности к разрушению матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением в аппарате Schleuniger, как описано выше. Например, прочность к разрушению определяют в аппарате Schleuniger 2E/106, прилагая усилие максимум примерно 196 Н, или в аппарате Schleuniger Model 6D, прилагая усилие максимум примерно 439 Н.

Было установлено также, что препарат настоящего изобретения устойчив при хранении, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением после хранения при 25°C и 60% относительной влажности (отн. влажн.) или 40°C и 75% относительной влажности (отн. влажн.) в течение по меньшей мере 1 месяца, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 мес, в течение по меньшей мере 3 мес или в течение по меньшей мере примерно 6 мес растворяется со скоростью, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержа-

шего ферментов (SGF), при 37°C, при которой количество активного ингредиента, высвободившегося за 1 ч или за 1 и 2 ч или за 1 и 4 ч или за 1, 2 и 4 ч или за 1, 4 и 12 ч или за 1, 2, 4 и 8 ч или за 1, 2, 4, 8 и 12 ч растворения, отличается не более чем примерно на 15% пунктов, предпочтительно не более чем примерно на 12% пунктов или не более чем примерно на 10% пунктов, более предпочтительно не более чем примерно на 8% пунктов или не более чем примерно на 6% пунктов, наиболее предпочтительно не более чем примерно на 5% пунктов в каждый момент времени от соответствующей скорости растворения *in vitro* эталонного препарата до хранения. Предпочтительно хранить матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением в мерных бутылках, например в 100-мерных бутылках. Любая комбинация указанных выше времен хранения, моментов растворения и пределов отклонений входит в объем настоящего изобретения.

Согласно следующему аспекту устойчивости матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением после хранения при 25°C и 60% относительной влажности (отн. влажн.) или 40°C и 75% относительной влажности (отн. влажн.) в течение по меньшей мере 1 месяца, более предпочтительно в течение по меньшей мере 2 мес, в течение по меньшей мере 3 мес или по меньшей мере в течение примерно 6 мес содержит количество по меньшей мере одного активного ингредиента, которое отличается не более чем примерно на 10% пунктов, предпочтительно не более чем примерно на 8% пунктов или не более чем примерно на 6% пунктов, более предпочтительно не более чем примерно на 4% пунктов или не более чем примерно на 3% пунктов от указанного на этикетке количества соответствующего активного ингредиента в мас.% в матричной форме эталонного препарата до хранения. Предпочтительно хранить матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением в мерных бутылках, например в 100-мерных бутылках. Любая комбинация указанных выше времен хранения и пределов отклонений входит в объем настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид.

Предпочтительно определять количество по меньшей мере одного активного ингредиента в мас.% относительно указанного на этикетке количества активного ингредиента в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением путем экстракции по меньшей мере одного активного ингредиента из матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением и последующего анализа методом ВЭЖХ. В некоторых вариантах, в которых по меньшей мере один активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид, предпочтительно определять количество оксикодон гидрохлорида в мас.% относительно указанного на этикетке количества оксикодон гидрохлорида в матричной форме препарата с пролонгированным высвобождением путем экстракции оксикодон гидрохлорида из матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением смесью 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при постоянном перемешивании магнитной мешалкой до полного диспергирования матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением или в течение ночи и последующего анализа методом ВЭЖХ, предпочтительно обращенно-фазовой ВЭЖХ. В некоторых таких вариантах, в которых матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением находится в форме таблеток, предпочтительно определять количество оксикодон гидрохлорида в мас.% относительно указанного на этикетке количества оксикодон гидрохлорида в таблетках путем экстракции оксикодон гидрохлорида из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при постоянном перемешивании с помощью магнитной мешалки до полного диспергирования таблеток или в течение ночи и последующего анализа методом ВЭЖХ, предпочтительно обращенно-фазовой ВЭЖХ. Предпочтительно, чтобы количественные результаты анализа были средними значениями из двух измерений.

В некоторых вариантах изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением, скорость растворения которой, определенная на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C такова, что при этом высвобождается 12.5-55 мас.% активного ингредиента за 1 ч, примерно 25-65 мас.% активного ингредиента за 2 ч, примерно 45-85 мас.% активного ингредиента за 4 ч и примерно 55-95 мас.% активного ингредиента за 6 ч и необязательно примерно 75-100 мас.% активного ингредиента за 8 ч. Предпочтительно, чтобы скорость растворения лекарственной формы, определенная на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C была такова, что 15-45 мас.% активного ингредиента высвобождается за 1 ч, примерно 30-60 мас.% активного ингредиента за 2 ч, примерно 50-80 мас.% активного ингредиента за 4 ч и примерно 60-90 мас.% активного ингредиента за 6 ч и необязательно примерно 80-100 мас.% активного ингредиента за 8 ч. Более предпочтительно, чтобы лекарственная форма растворялась с такой скоростью, определенной на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, что 17.5-35 мас.% активного ингредиента высвобождается за 1 ч, примерно 35-55 мас.% активного ингредиента за 2 ч, примерно 55-75 мас.% активного ингредиента за 4 ч и примерно 65-85 мас.% активного ингредиента за 6 ч и необязательно примерно 85-100 мас.% активного ингредиента за 8 ч.

В некоторых таких вариантах активный ингредиент представляет собой оксикодон гидрохлорид

или гидроморфон гидрохлорид.

Такие лекарственные формы можно изготовить описанным выше способом.

В описанных выше вариантах таблетку можно формовать прямым прессованием композиции и отверждать по меньшей мере путем нагревания указанной таблетки до температуры по меньшей мере примерно 60°C, по меньшей мере примерно 62°C, по меньшей мере примерно 68°C, по меньшей мере примерно 70°C, по меньшей мере примерно 72°C или по меньшей мере примерно 75°C в течение примерно 1 мин, по меньшей мере примерно 5 мин или по меньшей мере примерно 15 мин.

В некоторых вариантах указанную выше таблетку можно покрыть сверху слоем порошка полиэтиленоксида, нанося на отвержденную или неотвержденную таблетку слой порошка полиэтиленоксида, окружающий ядро, и отверждая таблетку со слоем порошка, как описано выше. Такой наружный слой полиэтиленоксида требует некоторого времени для высвобождения активного ингредиента и/или обеспечивает более низкую общую скорость высвобождения.

В некоторых вариантах изобретения получают двухслойную и многослойную слипшуюся таблетку, в которой по меньшей мере один из слоев содержит описанную выше матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, и по меньшей мере один из остальных слоев содержит препарат немедленного высвобождения активного ингредиента, содержащийся в препарате с пролонгированным высвобождением, или второй активный ингредиент. В некоторых таких вариантах таблетка представляет собой двухслойную таблетку со слоем препарата с пролонгированным высвобождением, как здесь описано, и слоем препарата с немедленным высвобождением. В некоторых таких вариантах, в частности в двухслойных таблетках, опиоидные анальгетики находятся в слое с пролонгированным высвобождением, а неопиоидные анальгетики содержатся в слое с немедленным высвобождением. Неопиоидные анальгетики могут быть нестероидными противовоспалительными препаратами, а также неопиоидными анальгетиками, такими как ацетаминофен. Ацетаминофен можно, например, использовать в комбинации с гидрокодоном как опиоидным анальгетиком. Такие таблетки можно изготовить по специальной методике прессования таблеток, позволяющей прессовать по меньшей мере две композиции в таблетки, состоящие по меньшей мере из двух соединенных разных слоев, каждый из которых содержит по меньшей мере одну из двух разных композиций. Например, такие таблетки можно изготавливать в прессе для таблеток, заполняя камеру пресса первой композицией и прессуя указанную первую композицию с последующим нанесением второй композиции поверх спрессованной первой композиции с последующим прессованием двух композиций с образованием конечной слоистой таблетки. Композицией с немедленным высвобождением может быть любая композиция, известная в данной области.

Изобретение также включает использование высокомолекулярного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере примерно 1000000 в качестве образующего матрицу вещества в производстве твердой лекарственной формы для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащей активный ингредиент, который выбирают из опиоидов, для придания твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением устойчивости к экстракции спиртом. Полиэтиленоксид можно использовать так, как это описано здесь в рамках приведенного способа с указанными препаратами или любым другим способом, принятым в данной области.

Было установлено, что препараты настоящего изобретения, содержащие высокомолекулярный полиэтиленоксид, можно сплющить до толщины, составляющей примерно 15-18% от толщины несплющенной таблетки, и сплющенная таблетка во время растворения частично или практически полностью повторяет начальную форму несплющенной таблетки, несмотря на то, что эффект набухания во время растворения приводит к утолщению таблетки и уменьшению ее диаметра. Не связывая себя с теорией, можно полагать, что высокомолекулярный полиэтиленоксид обладает памятью формы и способен восстанавливать начальную форму после деформации, например после сплющивания, в среде, которая способствует восстановлению, например в водной среде, используемой в тестах на растворение. Принято считать, что эта способность вносит свой вклад в устойчивость к разрушению, в частности в устойчивость лекарственных форм по данному изобретению к спирту.

Изобретение также включает способ лечения, при котором лекарственную форму вводят для лечения пациента при недомогании или некоторых заболеваниях, связанных с болью, и применяют лекарственную форму согласно данному изобретению для производства медикамента для лечения недомогания или конкретного заболевания у пациента, при котором необходимо избавление от конкретной боли.

В одном аспекте настоящего изобретения предложена твердая лекарственная форма для перорального применения дважды в день с пролонгированным высвобождением, которая дает среднее t_{max} примерно через 2-6 ч или примерно через 2.5-5.5 ч или примерно через 2.5-5 ч после введения человеку в постоянном режиме или в качестве единичной дозы. Лекарственная форма может содержать оксикодон или его соль или гидроморфон или его соль.

В одном аспекте настоящего изобретения предлагает твердую лекарственную форму для перорального применения один раз в день с пролонгированным высвобождением, которая дает среднее t_{max} примерно через 3-10 ч или примерно через 4-9 ч или примерно через 5-8 ч после введения людям в постоянном режиме или в качестве единичной дозы. Лекарственная форма может содержать оксикодон или его

соль или гидроморфон или его соль.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением для перорального применения дважды в день, которая содержит оксикодон или его соль в количестве примерно 10-160 мг, причем лекарственная форма после введения людям в стационарном состоянии или в виде единичной дозы дает среднюю максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) оксикодона примерно до 240 нг/мл или примерно 6-240 нг/мл.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предлагает твердую лекарственную форму с пролонгированным высвобождением для перорального применения, которая содержит оксикодон или его соль в количестве примерно 10-40 мг, причем лекарственная форма после введения людям в постоянном режиме или в виде единичной дозы дает среднюю максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) оксикодона примерно 6-60 нг/мл.

В следующем аспекте изобретение предлагает твердую лекарственную форму для перорального применения с пролонгированным высвобождением, которая биоэквивалентна коммерческому продукту ОхуContin™.

В следующем аспекте изобретение предлагает твердую лекарственную форму для перорального применения с пролонгированным высвобождением, которая биоэквивалентна коммерческому продукту Palladone™, который продается в США с 2005 г.

В следующем аспекте изобретение предлагает твердую лекарственную форму для перорального применения с пролонгированным высвобождением, в которой активным ингредиентом является оксикодон гидрохлорид, причем лекарственная форма, содержащая 10 мг оксикодон гидрохлорида, при тестировании в сравнительном клиническом исследовании биоэквивалентна эталонной таблетке, содержащей 10 мг оксикодон гидрохлорида в матричной форме препарата, содержащего следующее:

- a) оксикодон гидрохлорид: 10.0 мг/таблетку;
- b) лактоза (распылительная сушка): 69.25 мг/таблетку;
- c) повидон: 5.0 мг/таблетку;
- d) Eudragit® RS 30D (твердый) : 10.0 мг/таблетку;
- e) триацетин : 2.0 мг/таблетку;
- f) стеариловый спирт: 25.0 мг/таблетку;
- g) тальк: 2.5 мг/таблетку;
- h) стеарат магния: 1.25 мг/таблетку;

и причем эталонную таблетку изготавливают путем следующих стадий:

- 1) Eudragit® RS 30D и триацетин объединяют, пропуская через сито 60 меш, и тщательно перемешивают в течение примерно 5 мин или до достижения равномерного диспергирования;
- 2) оксикодон HCl, лактозу и повидон помещают в чашку гранулятора с кипящим слоем/сушителем (FBD) и суспензию распыляют на порошок в кипящем слое;
- 3) если нужно уменьшить размер частиц, то после распыления гранулят пропускают через сито #12;
- 4) сухой гранулят помещают в миксер;
- 5) одновременно расплавляют требуемое количество стеаринового спирта при температуре примерно 70°C;
- 6) расплавленный стеариловый спирт добавляют к грануляту при перемешивании;
- 7) воскообразный гранулят переносят в гранулятор с кипящим слоем/сушителем или дражировочный котел и дают остыть до комнатной температуры или ниже;
- 8) охлажденный гранулят просеивают через сито #12;
- 9) воскообразный гранулят помещают в смеситель/блендер и покрывают нужными количествами талька и стеарата магния в течение примерно 3 мин;
- 10) гранулят прессуют в 125-мг таблетки на подходящем аппарате для таблетирования.

Фармакокинетические параметры, такие как C_{max} и t_{max} , AUC_t , AUC_{inf} и т.д., описывающие кривую плазмы крови, можно получить в клинических испытаниях сначала путем введения единичной дозы активного ингредиента, например оксикодона, многим тестируемым, таким как здоровые люди. Показатели плазмы крови у отдельных тестируемых затем усредняют, например, до средних значений AUC , C_{max} и t_{max} . В контексте настоящего изобретения фармакокинетические параметры, такие как AUC , C_{max} и t_{max} , относятся к средним значениям. Далее в контексте настоящего изобретения параметры *in vivo*, такие как AUC , C_{max} , t_{max} или анальгезирующая эффективность, относят к параметрам или показателям, полученным после введения людям в постоянном режиме или в виде единичной дозы.

Значение C_{max} означает максимальную концентрацию активного ингредиента в плазме крови. Значение t_{max} показывает момент времени, при котором достигается значение C_{max} . Другими словами, t_{max} - это момент максимальной наблюдаемой концентрации в плазме.

Величина AUC (площадь под кривой) соответствует площади под кривой концентрации. Значение AUC пропорционально количеству активного ингредиента, поглощенного при циркуляции крови в целом, и, следовательно, является мерой биодоступности.

Значение AUC_t соответствует площади под кривой "концентрация в плазме-время" от момента ве-

дения до последних измеренных концентраций в плазме и рассчитывается по правилу трапеции восходящая прямая/логарифм нисходящей линии.

Значение AUC_{inf} представляет собой площадь под кривой "концентрация в плазме-время", экстраполированной к началу координат, и его рассчитывают по формуле

$$AUC_{inf} = AUC_t + \frac{C_t}{\lambda_z}$$

где C_t - последняя измеримая концентрация в плазме и λ_z - наблюдаемая константа скорости в последней фазе, где λ_z - наклон линейной регрессии логарифмической концентрации в зависимости от временного профиля во время последней фазы, $t_{1/2z}$ - наблюдаемый полупериод последней фазы плазмы, который обычно определяют как $t_{1/2z} = (\ln 2)/\lambda_z$.

Время запаздывания t_{lag} определяют как момент времени непосредственно перед первой измеримой концентрацией в плазме.

Термин "здоровые люди" относится к мужчинам или женщинам среднего роста, веса и физиологических параметров, таких как кровяное давление и т.п. Здоровых людей для целей настоящего изобретения выбирают согласно критериям включения и исключения, которые основаны и соответствуют рекомендациям Международной конференции по гармонизации клинических испытаний (ICH).

Таким образом, критерии включения рассматривают возраст мужчин и женщин между 18 и 50 включительно, массу тела в интервале 50-100 кг (110-220 фунт) и индекс массы тела (BMI) >18 и <34 ($\text{кг}/\text{м}^2$); такие субъекты являются здоровыми и не имеют заметных признаков отклонений, как это следует из медицинской истории, физического осмотра, жизненных показателей и электрокардиограммы; женщины, способные к деторождению, должны использовать адекватные и надежные способы контрацепции, такие как спермицидная пена или гель, внутриматочное устройство, гормональная контрацепция (одни только гормональные контрацептивы не приемлемы); женщины, которые находятся в менопаузе, должны иметь срок менопаузы ≥ 1 года и повышенное содержание сывороточного гормона, стимулирующего фолликулы (FSH), и субъекты должны быть согласны употреблять всю пищу, которую предлагают во время испытаний.

Другие критерии для включения касаются ограничений в физических упражнениях во время всего исследования и согласия не начинать новой программы тренировки и избегать необычных физических усилий.

Критерии исключения включают беременных женщин (положительный тест с бета-человеческим хорионическим гонадотропином) или кормящих женщин, любой истории или современного состояния злоупотребления лекарствами или алкоголем в течение пяти лет, прошлых или любых текущих заболеваний, которые могут наложиться на прием лекарства, его распределение, метаболизм или выделение, использование опиоид-содержащих медикаментов в последние тридцать (30) суток, история известной чувствительности к оксикодону, налтрексону или родственным соединениям, любая история частой тошноты или рвоты любой этиологии, любая история постоянных приступов головной боли или травмы головы, участие в клинических испытаниях лекарств за тридцать (30) дней до первой дозы в данном испытании, любое заметное недомогание в течение тридцати (30) дней до принятия первой дозы в данном испытании, применение любых медикаментов, включая заместительную терапию тиреоидными гормонами (гормональная контрацепция разрешена), витамины, травы и/или минеральные добавки в течение предшествующих 7 дней перед первой дозой, отказ от воздержания от пищи в течение предшествующих 10 ч и последующих 4 ч после введения или в течение 4 ч после введения изучаемых лекарств и полный отказ от кофеина или ксантина в течение всего срока, употребления алкогольных напитков в течение 48 ч после введения первой испытуемой пробы (день 1) или в любое время, следующее за первым введением лекарства, история курения или использования никотин-содержащих продуктов в течение 45 суток до введения изучаемого лекарства или положительный тест на удержание мочи, кровь или продукты крови, употребленные в течение 30 дней до введения изучаемых лекарств или в любое время во время исследования за исключением тех, которые нужны по клиническому протоколу, положительные результаты на лекарство в моче, пробы на спирт в любом периоде и поверхностные антигены гепатита В (HBsAg), поверхностные антитела гепатита В (HBsAb пока не иммунизированы), антитела гепатита С (анти-HCV), положительный тест на Naloxone HCl, наличие синдрома Гильберта или любых известных гепатобилиарных отклонений и заключение исследователя о том, что данный субъект не пригоден по причинам, которые конкретно не указаны выше.

Субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и не отвечающие ни одному критерию исключения, будут приняты для исследования.

Включенные субъекты представляют собой группу людей, которые дали согласие на свое участие на основе полученной информации.

Рандомизированный набор субъектов представляет собой группу людей, которые отобраны случайным образом, участвуют в испытании изучаемого лекарства и в конце проходят по меньшей мере одну оценку безопасности дозы.

Группа для полного анализа по показателям фармакокинетического исследования (ФК) будет пред-

ставлять собой группу субъектов, которые отобраны случайным образом, получают исследуемое лекарство и имеют по меньшей мере один значимый показатель ФК. Субъекты, у которых в течение 12 ч после введения дозы наступала рвота, могут быть включены в базу данных с учетом визуального обследования ФК-профиля. Субъекты и профили/метрики, исключенные из серии анализов, будут задокументированы в плане статистического анализа.

Для теста на налоксон HCl сначала определяют жизненные показатели и оксиметрию пульса (SPO₂). Налоксон HCl можно вводить внутривенно или подкожно. При внутривенном вливании игла или катетер должна оставаться в руке. 0.2 мг налоксона HCl (0.5 мл) вводят внутривенной инъекцией. Субъекта наблюдают в течение 30 с на признаки или симптомы для отмены. Затем вводят 0.6 мг налоксона HCl (1.5 мл) внутривенной инъекцией. Субъекта наблюдают в течение 20 мин на признаки или симптомы для отмены. При подкожном введении вводят 0.8 мг налоксона HCl (2.0 мл) и субъекта наблюдают в течение 20 мин на признаки или симптомы для отмены. Через 20 мин после инъекции налоксона проводят тест на жизненные показатели и SPO₂.

Жизненные показатели включают систолическое давление крови, диастолическое давление крови, частоту пульса и дыхания и температуру во рту.

При опросе субъектов не задают вопрос "как Вы себя чувствуете?" при каждом обследовании, а спрашивают "замечаете ли Вы какие-либо изменения в здоровье после исследования/после того, как Вас спрашивали последний раз?" Ответ субъекта оценивают для выявления отрицательного эффекта. Субъектам также предлагают самим сообщать об отрицательных признаках в любое время во время исследования.

Питание каждого субъекта будет включать стандартную пищу с высоким содержанием жира согласно "Руководству для промышленности: изучение биодоступности и биоэквивалентности пищи" "Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies" (Министерство здоровья и здравоохранения, Введение пищи и лекарств, центр испытаний и разработки лекарств, декабрь 2002 г.) (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, December 2002). Пищу дают за 30 мин до принятия дозы и ее съедают с обычной скоростью в течение 25 мин, так что заканчивают еду за 5 мин до приема дозы.

Клинические лабораторные испытания, проводимые в ходе клинических исследований, включают биохимию (натощак по меньшей мере через 10 ч после еды), гематологию, серологию, анализ мочи, тест на злоупотребление лекарствами и другие тесты.

Биохимические анализы (голод в течение по меньшей мере 10 ч) включают определение альбумина, щелочной фосфатазы, аланин аминотрансферазы (аланин трансаминазы, ALT), аспартат аминотрансферазы (аспартат трансаминазы, AST), кальция, хлоридов, креатинина, глюкозы, неорганического фосфата, калия, натрия, общего билирубина, общего белка, мочевины, лактат дегидрогеназы (LDH), прямого билирубина и CO₂.

Гематологический анализ включает определение гематокрита, гемоглобина, количества плоских клеток, количества эритроцитов, лейкоцитов, дифференциальный подсчет белых кровяных телец (% и абсолютный): базофилы, эозинофилы, лимфоциты, моноциты и нейтрофилы.

Серологические исследования включают определение поверхностных антигенов гепатита В (HBsAg), поверхностных антител гепатита В (HBsAb) и антител гепатита С (анти-HCV).

Анализ мочи включает определение цвета, прозрачности, pH, сахара, кетонов, уробилиногена, нитрита, содержание крови, белка, лейкоцитэстеразы, микроскопическое и макроскопическое исследование, определение удельного веса.

Анализ на злоупотребление лекарствами включает анализ на опиаты, амфетамины, каннабиониды, бензодиазепины, кокаин, котинин, барбитураты, фенциклидин, метадон и пропоксифен и спирт, например тест на спирт в крови и следы алкоголя при дыхании.

Дальнейшие тесты для женщин включают только сывороточный тест на беременность, анализ мочи на беременность и тест на фолликулостимулирующий сывороточный гормон (FSH) (только для женщин в менопаузе по их словам).

Подробное описание предпочтительных вариантов

Далее авторы проиллюстрируют изобретение более полно со ссылкой на сопровождающие примеры. Следует, однако, понимать, что последующее описание является только иллюстративным и никоим образом не ограничивает изобретение.

Пример 1.

В примере 1 таблетку 200 мг, включающую 10 мг оксикодон HCl, приготовили из высокомолекулярного полиэтиленоксида в комбинации с гидроксипропилцеллюлозой.

Композиция.

Ингредиент	мг/ед	%
Оксикодон HCl	10	5
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR-301)	160	80
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel™ HXF)	30	15
Всего	200	100

Способ получения.

Стадии обработки для приготовления таблеток включали:

- 1) оксикодон HCl, полиэтиленоксид и гидроксипропилцеллюлозу смешали в сухом виде в двухлопастном низко-/высокоскоростном миксере Black & Decker Handy Chopper емкостью 1.5 чашки;
- 2) смесь со стадии 1 прессовали до заданной массы на однопозиционном прессе Manesty TypeF 3;
- 3) таблетки со стадии 2 распределяли на лотке, помещенном в сушильный шкаф Hotpack model 435304 при 70°C примерно на 14.5 ч для отверждения таблеток.

Тестирование *in vitro*, включая тестирование на устойчивость к разрушению (тест с молотком и разрушающим усилием) и устойчивость к экстракции спиртом, проводили следующим образом.

Таблетки тестировали *in vitro* на аппарате USP 2 (с лопастью) при 50 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, УФ-анализ при 230 нм. Результаты представлены в табл. 1.1.

Тестировали неотвержденные таблетки, отвержденные таблетки и разрушенные, т.е. сплюснутые таблетки. Отвержденные таблетки сплюснули 7 ударами молотка вручную до физического разрушения. На отдельных образцах определили размеры таблеток до и после сплюсывания и профили растворения. Результаты представлены в табл. 1.1.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению отвержденные таблетки подвергали тесту на разрушающее усилие с приложением усилия максимум 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Результаты также представлены в табл. 1.1.

Кроме того, отвержденные таблетки тестировали *in vitro* в среде этанол/SGF с концентрациями этанола 0, 20 и 40% для оценки экстракции этанолом. Тестирование проводили на аппарате USP 2 (с лопастью) при 50 об/мин в 500 мл среды при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, УФ-анализ при 220 нм. Промежутки времени для образцов составляют 0.5 и 1 ч. Результаты также представлены в табл. 1.2.

Таблица 1.1

		Отвержденная		
		Неотвержденная целая	Целая	Сплющенная 7 ударами молотка
Размеры таблетки	Толщина (мм)	4.52 ¹	4.39 ¹	2.23 ²
	Диаметр (мм)	-	7.56 ¹	10.27 ²
	Разрушающее усилие (Н)	-	196+ ³	-
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие	-	7.33 ¹	-
Растворение (% высвобождения). (n = 3 таб на сосуд)	0.5 час	13	34	33
	1 час	18	46	45
	2 час	28	63	62
	4 час	43	81	83
	8 час	65	86	87
	17 час	85	86	87

¹n = Среднее из 3 измерений;

²n = среднее из 5 измерений;

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились;

n = среднее из 3 измерений.

Таблица 1.2

Растворение (% высвобождения) (n = 2 таб на сосуд)						
Время	0% Концентрация этанола в SGF		20% Концентрация этанола в SGF		40% Концентрация этанола в SGF	
	неотверж	отвержден	неотвержд	отвержд	неотвер	отвержд
0.5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

Пример 2.

В примере 2 приготовили три разных таблетки по 100 мг, содержащих 10 и 20 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида и необязательно гидроксипропилцеллюлозы. Композиции.

	Пример 2.1	Пример 2.2	Пример 2.3
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	10	20	10
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox TM WSR301)	90	80	85
Гидроксипропилцеллюлоза (Klucel TM HXF)	0	0	5
Всего	100	100	100

Способ приготовления.

Стадии обработки в производстве таблеток включали:

- 1) оксикодон HCl, полиэтиленоксид и гидроксипропилцеллюлозу смешали в сухом виде в низко-/высокоскоростном двухлопастном миксере Black & Decker Handy Chopper емкостью 1.5 чашки;
- 2) смесь со стадии 1 прессовали до заданной массы на однопозиционном прессе Manesty Type F 3;
- 3) таблетки со стадии 2 распределяли на лотке, помещенном в сушильный шкаф Hotpack model 435304 при 70-75°C примерно на 6-9 ч для отверждения таблеток.

Тестирование in vitro, включая тестирование на устойчивость к разрушению (лабораторный пресс и тест на разрушающее усилие), проводили следующим образом. Отвержденные таблетки тестировали in vitro на аппарате USP 2 (с лопастью) при 50 об/мин в 500 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, УФ при 220 нм. Тестировали отвержденные таблетки и отвержденные сплющенные таблетки. Таблетки сплющили при давлении 2500 фунт/кв.дюйм на настольном прессе, вызывая физическое разрушение. Результаты представлены в табл. 2.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению отвержденные таблетки подвергали те-

сту на разрушающее усилие с приложением силы максимум 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Результаты также представлены в табл. 2.

Таблица 2

		Пример 2.1		Пример 2.2		Пример 2.3	
		Целая (n = 6)	Сплющ. в лаб. прессе	Целая (n = 2)	Сплющ. в лаб. прессе	Целая (n = 5)	Сплющ. в лаб. прессе
Размеры таблетки	Толщина (мм)	3.36	0.58	3.14	0.84	3.48	0.49
	Диаметр (мм)	6.48	12.80	6.58	13.44	6.46	12.86
	Толщина (%)	-	17.3	-	26.8	-	14.0
	Разруш. усилие (Н)	196+ ¹	не анал.	196+ ¹	не анал.	196+ ¹	не анал.
Растворе- ние (% высвобож.) (n = 1)	0.5 час	34	46	42	50	40	56
	1 час	50	62	57	71	55	72
	2 час	72	78	78	91	77	89
	4 час	81	82	95	93	93	100
	8 час	82	82	95	93	94	100
	12 час	83	82	96	94	95	101

¹ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Пример 3.

В примере 3 приготовили таблетку 200 мг, содержащую 10 мг оксикодон HCl и высокомолекулярный полиэтиленоксид.

Композиция.

Ингредиент	мг/единицу	%
Оксикодон HCl	10	5
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox TM WSR301)	188	94
Стеарат магния	2	1
Всего	200	100

Способ приготовления.

Стадии обработки в производстве таблеток включали:

- 1) оксикодон HCl, полиэтиленоксид и гидроксипропилцеллюлозу смешали в сухом виде в высоко-/низкоскоростном двухлопастном миксере Black & Decker Handy Chopper емкостью 1.5 чашки;
- 2) смесь со стадии 1 прессовали до заданной массы на однопозиционном прессе Manesty Type F 3;
- 3) таблетки со стадии 2 выдерживали на лотке, помещенном в сушильный шкаф Hotpack 435304, при 70°C примерно 1-14 ч для отверждения таблеток.

Тестирование *in vitro*, включая тестирование на устойчивость к разрушению (тест на разрушающее усилие), проводили следующим образом.

Таблетки тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, УФ-анализ при 220 нм, после отверждения в течение 2, 3, 4, 8 и 14 ч. Размеры несплюснутых и сплюснутых таблеток и результаты растворения представлены в табл. 3.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению отвержденные и неотвержденные таблетки подвергали тесту на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Результаты представлены в табл. 3.

Таблица 3

		Неотв. ²	Время отверждения (час)				
			1 ¹	2 ¹	4 ¹	8 ¹	14 ²
Размеры таблеток	Масса (мг)	208	208	209	209	208	210
	Толщина (мм)	4.74	5.17	5.25	5.17	5.17	4.85
	Диаметр (мм)	7.93	7.85	7.80	7.75	7.69	7.64
	Разруш. усилие (Н)	176	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
Растворение (% высвобожд.) (n = 2)	0.5 час	не анал.	не анал.	16	11	15	33
	1 час			23	18	23	50
	2 час			34	28	36	69
	4 час			54	45	58	87
	8 час			81	69	83	93
	12 час			96	83	92	94

¹ Размеры таблеток n = 4.

² Размеры таблеток n = 10.

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Пример 4.

В примере 4 приготовили шесть разных таблеток по 100 мг (примеры 4.1-4.6), содержащих 10 мг оксикодон HCl, варьируя количество и молекулярную массу использованных полиэтиленоксидов. Композиции.

	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.6
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	10	10	10	10	10	10
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR 301)	89.5	79.5	69.5	89.0	0	0
Полиэтиленоксид (MW: примерно 100000; Polyox™ N10)	0	10	20	0	0	0
Полиэтиленоксид (MW: примерно 2000000; Polyox™ N-60K)	0	0	0	0	0	89.5
Полиэтиленоксид (MW: примерно 7000000; Polyox™ WSR 303)	0	0	0	0	89.5	0
Бутир. гидрокситолуол (BHT)	0	0	0	0.5	0	0
Стеарат магния	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Всего	100	100	100	100	100	100
Масса смеси (г)	125	125	125	125	157.5	155.5
Общая масса порции (г) (полученное кол-во)	250	250	250	250	157.5	155.5

Стадии обработки в приготовлении таблеток включали следующие операции:

- 1) оксикодон HCl и полиэтиленоксид (и BHT, если нужно) смешали в сухом виде в течение 30 с в высоко-/низкоскоростном двухлопастном миксере Black & Decker Handy Chopper;
- 2) к смеси со стадии 1 добавили стеарат магния и перемешивали еще 30 с;
- 3) смесь со стадии 2 прессовали в таблетки заданной массы на однопозиционном прессе Manesty Type F 3 со стандартной круглой (0.2656 дюйма) вогнутой пресс-формой;
- 4) таблетки со стадии 3 помещали в 15-дюймовый дражировочный котел (LCDS Vector Laboratory Development Coating System) с 38 об/мин, снабженный одним отражательным экраном. Температурный

датчик (проволочную термопару) вводили внутрь дражировочного котла рядом со слоем таблеток для контроля температуры слоя. Слой таблеток нагревали до температуры примерно 70-80°C (температура показана в графах табл. 4.1-4.6 для каждого образца) в течение минимум 30 мин и максимум 2 ч. Таблетки затем охлаждали и выгружали.

Тестирование *in vitro*, включая тест на устойчивость к разрушению (тест с молотком на разрушающее усилие) проводили следующим образом.

Неотвержденные таблетки и таблетки, отвержденные в течение 0.5, 1, 1.5 и 2 ч, тестировали *in vitro* в Аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20, УФ-анализ при 220 нм. Размеры несплюснутых и сплюснутых таблеток и результаты растворения, соответствующие указанным временам отверждения, и температура представлены в табл. 4.1-4.6.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению отвержденные и неотвержденные таблетки тестировали на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Результаты представлены в табл. 4.1-4.6.

Кроме того, таблетки сплюсцивали вручную молотком с помощью 10 ударов до механического разрушения (тест с молотком).

Таблица 4.1

		Пример 4.1				
		Неотверж. (n = 10)	Время отвержд. (час) (n = 5)			
			0.5	1.0	1.5	2.0
Размеры таблеток	Масса (мг)	108	109	108	107	107
	Толщина (мм)	3.64	3.93	3.94	3.90	3.83
	Диаметр (мм)	6.74	6.62	6.57	6.55	6.52
	Разруш. усилие (Н)	94	196 ⁺²	196 ⁺²	196 ⁺²	196 ⁺²
	Диаметр (мм) после теста на разрушение (измерен сразу после тестир.)	сплющ. ¹	5.15	5.38	5.23	5.44
Процесс Отвержд.	0 мин		19.7	-	-	-
	10 мин	-	66.2	-	-	-
	20 мин	-	68.6	-	-	-
	30 мин	-	73.5	-	-	-
	40 мин	-	-	76.9	-	-
	60 мин	-	-	78.9	-	-
	90 мин	-	-	-	79.8	-
	120 мин	-	-	-	-	80.2
	n =	3	3	2	2	2
Растворение таблеток (% высвобожде- ния)	0.5 час	19	21	18	18	19
	1 час	30	32	30	29	31
	2 час	47	49	46	46	50
	4 час	71	76	70	69	75
	8 час	93	96	91	89	93
	12 час	99	99	96	93	96
			1	1	1	
После теста с молотком ³ (10 ударов вручную) Толщина (мм)	не анализир.	1.70	2.18	2.37	2.09	
			2.31	2.06	2.26	
			2.39	2.66	2.28	

¹ При тестировании на разрушающее усилие таблетки сплюснулись и раскрошились.

² 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

³ После 10 ударов молотком таблетки сплюснулись, но не разрушились, а лишь растрескались по ребрам.

Таблица 4.2

		Пример 4.2				
		Неотвер. (n = 10)	Время отвержд. (час) (n = 5)			
			0.5	1.0	1.5	2.0
Размеры таблеток	Масса (мг)	108	109	109	109	107
	Толщина (мм)	3.65	3.90	3.92	3.87	3.74
	Диаметр (мм)	6.74	6.61	6.54	6.52	6.46
	Разруш. усилие (Н)	93	196 ³	196 ³	196 ³	196 ³
	Диаметр (мм) после теста на разруш усил (опред сразу после теста)	сплющ. ²	5.40	5.37	5.36	5.61
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие и релаксации (NLT 15 мин релакс)	-	5.60	5.52	5.48	5.73
Процесс отвержд. Темп. слоя таблеток °C (темп-ра датчика внутри котла)	0 мин		20.2	-	-	-
	10 мин	-	71.6	-	-	-
	20 мин	-	74.9	-	-	-
	30 мин	-	76.1	-	-	-
	40 мин	-	-	79.8	-	-
	60 мин	-	-	80.2	-	-
	90 мин	-	-	-	76.4	-
	120 мин	-	-	-	-	77.5
Растворение таблеток (% высвобожде- ния)	0.5 час	-	20	20	-	29
	1 час	-	30	31	-	44
	2 час	-	47	47	-	66
	4 час	-	70	70	-	90
	8 час	-	89	91	-	95
	12 час	-	92	94	-	94
n =			1	1	1	1
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина (мм)		не анал.	1.98	2.00	1.80	1.62
			1.96	1.76	2.06	1.95
			1.99	1.79	1.98	1.53

² Таблетки сплюснулись и раскрошились во время теста на разрушающее усилие.

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Таблица 4.3

		Пример 4.3				
		Неотв. (n = 10)	Время отвержд. (час) (n = 5)			
			0.5	1.0	1.5	2.0
Размеры таблеток	Масса (мг)	108	107	108	108	107
	Толщина (мм)	3.63	3.85	3.82	3.78	3.72
	Диаметр (мм)	6.74	6.61	6.55	6.48	6.46
	Разруш. усилие (Н)	91	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усил. (опред сразу после теста)	сплющ. ²	5.58	5.60	5.56	5.72
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие и релаксации (NLT 15мин релакс)	-	5.77	5.75	5.68	5.82
Процесс отвержд. Темп. слоя таблеток °С (темп-ра датчика внутри котла)	0 мин		20.3	-	-	-
	10 мин	-	71.0	-	-	-
	20 мин	-	74.1	-	-	-
	30 мин	-	75.9	-	-	-
	40 мин	-	-	76.5	-	-
	60 мин	-	-	77.8	-	-
	90 мин	-	-	-	76.0	-
	120 мин	-	-	-	-	80.2
n =			3	3		2
Растворение (% высвобожде- ния)	0.5 час	-	22	23	-	33
	1 час	-	32	35	-	52
	2 час	-	49	54	-	76
	4 час	-	70	80	-	93
	8 час	-	94	95	-	96
	12 час	-	96	96	-	96
n =			1	1	1	1
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина (мм)	не анал.	2.16	1.95	1.43	1.53	
		1.96	1.85	1.67	1.66	
		1.91	2.03	1.65	2.08	

² Таблетки сплюснулись и раскрошились во время теста на разрушающее усилие.

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Таблица 4.4

		Пример 4.4				
		Неотв. (n = 10)	Время отвержд. (час) (n = 5)			
			0.5	1.0	1.5	2.0
Размеры таблеток	Масса (мг)	101	101	101	101	101
	Толщина (мм)	3.49	3.75	3.71	3.69	3.70
	Диаметр (мм)	6.75	6.59	6.55	6.55	6.52
	Разруш. усилие (Н)	81	196+ ³	196+ ³	196+ ³	196+ ³
	Диаметр (мм) после теста на разруш усил. (опред. сразу после теста)	сплющ. ²	5.39	5.39	5.39	5.47
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие и релаксации (NLT 15мин релакс)	-	5.58	5.59	5.58	5.63
Процесс отвержд. Темп. слоя таблеток °С (темп-ра датчика внутри котла)	0 мин		37.3			
	5 мин	-	67.0	-	-	-
	10 мин	-	71.8	-	-	-
	20 мин	-	74.6	-	-	-
	30 мин	-	76.2	-	-	-
	40 мин	-	-	77.0	-	-
	60 мин	-	-	78.7	-	-
	90 мин	-	-	-	80.3	-
120 мин	-	-	-	-	79.3	
Растворение (% высвобожде- ния)	0.5 час	-	17	16	-	-
	1 час	-	26	25	-	-
	2 час	-	41	40	-	-
	4 час	-	63	59	-	-
	8 час	-	79	75	-	-
	12 час	-	82	80	-	-
n =			1	1	1	1
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина (мм)		-	2.11	2.42	2.14	2.18
			2.29	2.25	2.28	2.09
			2.32	2.13	2.07	2.36

² Таблетки сплюснулись и раскрошились во время теста на разрушающее усилие.

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Таблица 4.5

		Пример 4.5				
		Неотв. (n = 10)	Время отвержд. (час) (n = 5)			
			0.5	1.0	1.5	2.0
Размеры таблеток	Масса (мг)	108	108	107	107	107
	Толщина (мм)	3.61	3.87	3.84	3.84	3.84
	Диаметр (мм)	6.74	6.69	6.63	6.61	6.59
	Разруш. усилие (Н)	116	196 ³	196 ³	196 ³	196 ³
	Диаметр (мм) после теста на разруш усил. (опред. сразу после теста)	Сплющ. ²	5.49	5.59	5.51	5.54
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие и релаксации (NLT 15мин релакс)	-	5.67	5.76	5.67	5.68
Процесс отвержд. Темп. слоя таблеток °С (темп-ра датчика внутри котла)	0 мин		19.8			
	5 мин	-	56.8	-	-	-
	10 мин	-	70.0	-	-	-
	20 мин	-	74.6	-	-	-
	30 мин	-	76.2	-	-	-
	40 мин	-	-	77.0	-	-
	60 мин	-	-	78.2	-	-
	90 мин	-	-	-	80.2	-
120 мин	-	-	-	-	80.3	
Растворение (% высвобожде- ния)	0.5 час	-	21	20	-	-
	1 час	-	33	32	-	-
	2 час	-	51	51	-	-
	4 час	-	75	76	-	-
	8 час	-	96	96	-	-
	12 час	-	100	100	-	-
n =			1	1	1	1
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина (мм)	-	2.19	2.31	2.36	2.45	
		2.15	2.48	2.42	2.08	
		2.10	2.28	2.19	2.28	

² Таблетки сплюснулись и раскрошились во время теста на разрушающее усилие.

³ 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

Таблица 4.6

		Пример 4.6						
		Неотв. (n = 6)	Время отвержд. (n = 5)					
			10 мин	20 мин	0.5 час	1.0 час	1.5 час	2.0 час
Размеры таблеток	Масса (мг)	110	108	108	109	108	109	109
	Толщина (мм)	3.65	3.93	3.89	3.89	3.87	3.85	3.85
	Диаметр (мм)	6.73	6.71	6.63	6.61	6.57	6.55	6.53
	Разруш. усилие (Н)	128	196+ ²					
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усил. (опред сразу после теста)	сплющ. ¹	5.27	5.47	5.51	5.51	5.56	5.63
	Диаметр (мм) после теста на разруш. усилие и релаксации (NLT 15мин релакс)	-	5.48	5.60	5.67	5.66	5.69	5.76
Процесс отвержд. Темп. слоя таблеток °С (темп-ра датчика внутри)	0 мин		30.8					
	5 мин	-	70.5	-	-	-	-	-
	10 мин	-	79.5	-	-	-	-	-
	20 мин	-	-	79.9	-	-	-	-
	30 мин	-	-	-	79.6	-	-	-
	40 мин	-	-	-	-	80.0	-	-
	60 мин	-	-	-	-	79.8	-	-
	90 мин	-	-	-	-	-	80.2	-
120 мин	-	-	-	-	-	-	80.4	
Растворение (%)	0.5 час	-	-	-	19	20	-	-
	1 час	-	-	-	30	30	-	-
	2 час	-	-	-	48	51	-	-
	4 час	-	-	-	73	78	-	-
высвобожде- ния)	8 час	-	-	-	99	99	-	-
	12 час	-	-	-	99	102	-	-
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина (мм)	n =		1	1	1	1	1	1
			1.46	2.18	2.45	2.23	2.38	2.42
			1.19	2.20	2.34	2.39	2.26	2.40
			1.24	2.18	2.03	2.52	2.50	2.16

¹ Таблетки сплюснулись и раскрошились во время теста на разрушающее усилие.

² 196+ означает, что после воздействия максимального усилия 196 Н таблетки не разрушились.

³ После ударов молотком 10 раз таблетки сплюснулись, но не разрушились, а растрескались по ребрам.

Пример 5.

В примере 5 приготовили еще три таблетки, содержащие 10 мас.% оксикодон HCl. Композиции.

	Пример 5.1	Пример 5.2	Пример 5.3
Таблетка	мг/ед (%)	мг/ед (%)	мг/ед (%)
Оксикодон HCl	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR 301)	106.8 (89)	178 (89)	82.8 (69)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 100000; Polyox™ N10)	0	0	24 (20)
Стеарат магния	1.2 (1)	2.0 (1)	1.2 (1)
Всего	120	200	120
Общая масса (кг) (произведенное количество)	100	100	100
Покрытие	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Концентрат белого покрытия пленкой Oprady формулы Y-5-18024-A	3.6 (3)	6.0 (3)	3. (3)

Стадии обработки при производстве таблеток были следующими:

- 1) полиэтиленоксид пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные подходы контейнеры;
- 2) загрузили смеситель Gemco "V" (с интенсификатором I) - 10 куб.фут. следующим образом: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, полиэтиленоксид N10 (только пример 5.3), остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин (пример 5.1) или 20 мин (пример 5.2) и 15 мин (пример 5.3) при включенном интенсификаторе;
- 4) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;
- 5) материалы со стадии 4 перемешивали 3 мин при отключенном интенсификаторе;
- 6) смесь со стадии 5 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;
- 7) смесь со стадии 6 прессовали до заданной массы на прессе на 40 таблеток при скорости 135000 т/ч с помощью стандартной 9/32-дюймовой круглой вогнутой (плоской) пресс-формы;
- 8) таблетки со стадии 7 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при 7 об/мин и загрузке котла 98.6 кг (пример 5.1), 92.2 кг (пример 5.2) и 96.9 кг (пример 5.3), слой таблеток нагрели, установив температуру отходящего воздуха такой, чтобы температура воздуха на входе составляла примерно 80°C (пример 5.2 и 5.3) и 75°C (пример 5.1), и отверждали 1 ч при заданной температуре на входе;
- 9) скорость котла поддерживали на уровне 7-10 об/мин и слой таблеток охладил отходящим воздухом с такой температурой, чтобы температура на входе была 25°C и температура слоя достигла 30-34°C;
- 10) слой таблеток подогрели с помощью отходящего воздуха с такой температурой, чтобы температура на входе была 55°C. По достижении температуры на выходе 39°C начинали наносить покрытие и продолжали до заданного увеличения массы на 3%;
- 11) по окончании нанесения покрытия устанавливали скорость вращения дражировочного котла равной 1.5 об/мин и температуру на выходе 27°C, поток воздуха поддерживали при этих параметрах и систему охладил до температуры на выходе 27-30°C;
- 12) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тест на устойчивость к разрушению (разрушающее усилие и тест с молотком) и устойчивость к экстракции спиртом, проводили следующим образом.

Для оценки способности к экстракции спиртом таблетки с покрытием, отвержденные за 1.0 ч, тестировали *in vitro* в средах этанол/SGF при концентрации этанола 40%. Тестирование проводили на аппа-

рате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрометра Agilent UV/VIS, Model HP8453, УФ при 230 нм. Размеры таблеток и результаты растворения таблеток для соответствующих времен отверждения и температур представлены в табл. 5.1-5.3.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению неотвержденные и отвержденные таблетки тестировали на разрушающее усилие с приложением силы максимум 439 Н на аппарате Schleuniger Model 6D. Результаты также представлены в табл. 5.1-5.3.

Кроме того, таблетки сплющивали вручную молотком с помощью 10 ударов до физического разрушения (тест с молотком).

Таблица 5.1

		Пример 5.1				
		Неотвержд.	Отвержд. 30 мин (n = 10)		Отвержд. 1 час/покр. (n = 10)	
Размеры таблетки	Масса (мг)	119.7 ¹	120		122	
	Толщина (мм)	3.63 ²	3.91		3.88	
	Диаметр (мм)	-	7.03		7.02	
	Разруш. усилие (Н)	54 ³	439 ⁴		438 ⁴	
	Диаметр (мм) после разруш. усилия	-	4.18		4.26	
Отвержд. Темп. на входе °C	10 мин	-	75.8		75.8	
	20 мин	-	75.1		75.1	
	30 мин	-	76.0		76.0	
	40 мин	-	-		74.5	
	50 мин	-	-		73.5	
	60 мин	-	-		75.6	
Растворение (% высвобождения)	0.5 час	-	19		19	
	1 час	-	31		33	
	2 час	-	47		50	
	4 час	-	71		76	
	8 час	-	93		97	
	12 час	-	99		102	
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина таблетки (мм) до и после теста (n = 3)		-	до	после	до	после
			3.90	1.77	3.87	2.09

¹ Взятые четырнадцать образцов (40 таблеток на каждый образец) и каждый образец усреднили. Приведенные значения являются средними из средних.

²n = 39.

³n = 130.

⁴n = 10. Таблетки не разрушились при максимальном усилии 438 Н/439 Н.

Таблица 5.2

		Пример 5.2				
		Неотв.	Отвержд. 30 мин (n = 10)	Отвер. 1 час /покр (n = 10)		
Размеры таблеток	Масса (мг)	200.4 ¹	201	206		
	Толщина (мм)	5.50 ²	5.92	5.86		
	Диаметр (мм)	-	7.03	7.01		
	Разруш. усилие (Н)	85 ³	439 ⁴	439 ⁴		
	Диаметр (мм) после разруш усилия	-	5.52	5.72		
Отвержд. Темп. на входе °С	10 мин	-	79.7	79.7		
	20 мин	-	80.3	80.3		
	30 мин	-	79.3	79.3		
	40 мин	-	-	79.5		
	50 мин	-	-	80.9		
	60 мин	-	-	81.0		
Растворение (% высво- бождения (n = 3))	0.5 час	-	14	15		
	1 час	-	23	24		
	2 час	-	36	38		
	4 час	-	57	60		
	8 час	-	83	85		
	12 час	-	94	95		
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина таблетки (мм) до и после теста (n = 3)		-	до 5.92	после 2.97	до 5.91	после 2.84

¹ Взяты девять изучаемых образцов (40 таблеток на каждый образец) и каждый образец усреднили. Приведенные значения являются средними из средних.

² n = 27.

³ n = 90.

⁴ n = 10. Таблетки не разрушились при максимальном усилии 438 Н/439 Н.

Таблица 5.3

		Пример 5.3				
		Неотверж	Отвержд. 30 мин (n = 10)	1 час отвер/пок р (n = 10)		
Размеры таблетки	Масса (мг)	120.5 ¹	122	125		
	Толщина (мм)	3.64 ²	3.85	3.77		
	Диаметр (мм)	-	7.03	7.01		
	Разруш. усилие (Н)	56 ³	438 ⁴	439 ⁴		
	Диаметр (мм) после разруш усилия	-	3.96	4.28		
Отвержд. Темп. на входе °С	10 мин	-	80.0	80.0		
	20 мин	-	82.3	82.3		
	30 мин	-	78.9	78.9		
	40 мин	-	-	79.5		
	50 мин	-	-	79.5		
	60 мин	-	-	80.7		
SGF				SGF 40% EtOH		
Растворение (% высвобожд.) (n = 3)	0.5 час	-	20	23	21	
	1 час	-	31	37	31	
	2 час	-	50	58	50	
	4 час	-	76	86	76	
	8 час	-	95	100	99	
	12 час	-	98	100	104	
После теста с молотком (10 ударов вручную) Толщина таблетки (мм) до и после теста (n = 3)		-	до 3.81	после 1.63	до 3.79	после 1.62

¹ Взятые двенадцать образцов (40 таблеток на каждый образец) и каждый образец усреднили. Приведенные значения являются средними из средних.

²n = 33.

³n = 130.

⁴n = 10. Таблетки не разрушились при максимальном усилии 438 Н/439 Н.

Пример 6.

В примере 6 приготовили таблетки, содержащие налтрексон HCl.

Композиции.

Таблетка	мг/ед
Налтрексон HCl	10
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR 301)	89.0
Стеарат магния	1.0
Всего	100

Общая масса порции (кг) (приготовленное количество)	20
Покрытие	мг/ ед
Основная формула концентр для покрытия красной пленкой Opadry Y-5-1-15139	3.0
Наруж. покрытие для спец. эффектов Opadry FX – серебро формула 62W28547	3.0

Таблетки готовили так же, как описано в примере 5, в котором использовали блендер Gemco "V" (с интенсификатором) - 2 куб.фут., ряд вращательных прессов для таблеток на 8 положений при производительности 24000 т/ч с помощью стандартной 9/32-дюймовой пресс-формы (выпуклая верхняя /гладкая нижняя) и 24-дюймовой установки для нанесения покрытий Compu-Lab. Время перемешивания на стадии 2 составило 8 мин, загрузка дражировочного котла была 9.2 кг и время отверждения 2 ч.

Пример 7.

Приготовили и протестировали еще три образца, содержащие каждый по 10 мг оксикодон гидрохлорида.

Композиции.

Таблетка	Пример 7.1	Пример 7.2	Пример 7.3
	мг/ед (%)	мг/ед (%)	мг/ед (%)
Оксикодон HCl	10 (5)	10 (6.67)	10 (10)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR 301)	188 (94)	138.5 (92.3)	69 (69)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 100000; Polyox™ N10)	0	0	20 (20)
Стеарат магния	2 (1)	1.5 (1)	1 (1)
Всего	200	150	100
Общая масса порции (кг) (приготовленное количество)	100	100	100
Пленочное покрытие	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Основная формула концентр. для покрытия белой пленкой Opadry Y-5-18024-A	6	4.5	3

Стадии обработки при изготовлении таблеток были следующими:

1) стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные подходящие контейнеры;

2) загрузили смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. следующим образом:

примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301,
оксикодон гидрохлорид,
полиэтиленоксид N10 (только пример 7.3),
остальное полиэтиленоксид WSR 301;

- 3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;
- 4) в blender Gemco "V" загрузили стеарат магния;
- 5) материалы со стадии 4 перемешивали 3 мин при отключенном интенсификаторе;
- 6) смесь со стадии 5 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;
- 7) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе на 40 таблеток при скорости 135000 т/ч с помощью 9/32-дюймовой стандартной круглой вогнутой (плоского) пресс-формы (примеры 7.1 и 7.2) и с помощью 1/4-дюймовой стандартной круглой вогнутой (плоской) пресс-формы (пример 7.3);
- 8) таблетки со стадии 7 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при загрузке котла 97.388 кг (пример 7.1), 91.051 кг (пример 7.2) и 89.527 кг (пример 7.3);
- 9) скорость котла установили на уровне 7 об/мин и слой таблеток нагрели при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла примерно 75°C. Таблетки отверждали при заданной температуре на входе в течение 1 ч (пример 7.1 и 7.2) и в течение 30 мин (пример 7.3);
- 10) скорость котла поддерживали на уровне 6-8 об/мин и слой таблеток охладили с помощью отходящего воздуха такой температуры, чтобы температура на входе была 25°C до тех пор, пока температура на выходе не достигала 30-34°C;
- 11) слой таблеток нагрели с помощью отходящего воздуха с такой температурой, чтобы температура на входе была равна заданной 55°C. Наносить покрытие начинали по достижении температуры на выходе 39°C и продолжали до заданного увеличения массы на 3%;
- 12) по окончании нанесения покрытия устанавливали скорость котла равной 1.5 об/мин и температуру на выходе 27°C, поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охладили до температуры на выходе 27-30°C;
13. таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тест на устойчивость к разрушению (разрушающее усилие, тест с молотком и сплюснутые таблетки) и устойчивость к экстракции спиртом, а также тесты на стабильность проводили следующим образом.

Отвержденные таблетки с покрытием (целые и сплюснутые) тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и неосновного калийфосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Время растворения образцов составляло 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 и 2.0 ч. Дополнительные времена составляли 1.0, 4.0 и 12 ч.

Отвержденные таблетки с покрытием (целые и сплюснутые) тестировали *in vitro* в средах этанол/SGF при концентрации этанола 40%. Тестирование проводили на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и неосновного калийфосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Время растворения образцов составляло 0.5, 0.75, 1.0, 1.5 и 2.0 ч.

В качестве теста на устойчивость к разрушению отвержденные таблетки подвергали действию разрушающего усилия с приложением силы максимум 439 Н на аппарате Schleuniger Model 6D.

Отвержденные таблетки подвергали давлению на настольном прессе Carver (модель #3912) для анализа механического разрушения при сплющивании таблеток.

Затем отвержденные таблетки подвергли тесту на разрушающее усилие с помощью 10 ударов молотка вручную вплоть до механического разрушения.

Отвержденные таблетки с покрытием испытывали на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности) в течение определенного периода времени и затем тестировали *in vitro*, как описано выше. Время хранения образцов включало начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев, а время растворения образцов составляло 1.0, 4.0 и 12.0 ч.

Отвержденные таблетки с покрытием испытывали на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности) в течение определенного периода времени и затем количественно анализировали образцы таблеток на содержание оксикодон HCl в процентах к количеству, указанному на этикетке. Время хранения образцов включало начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев. В количественном тесте оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000-мл колбе до полного диспергиро-

вания всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм.

Отвержденные таблетки с покрытием испытывали также на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительная влажность или 40°C/75% относительная влажность) в течение определенного периода времени и затем тестировали таблетки на оксикодон-N-оксид (ONO) для определения содержания оксикодон-N-оксида в процентах от количества оксикодон HCl, заявленного на этикетке. Время хранения образцов включало начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев. В тесте на ONO оксикодон гидрохлорид и продукты его разложения экстрагировали из серии по десять таблеток с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000 мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 206 нм. Результаты показаны в табл. 7.1-7.3.

Таблица 7.1.1

		Пример 7.1			
		Целая (n = 10)		Сплющенная (n = 3) (усилие 15000 фунт)	
Размеры таблетки	Масса (мг)	205		207	204
	Толщина (мм)	5.95		1.01 ¹	0.96 ¹
	% толщины			17.0	16.1
	Диаметр (мм)	7.02		17.13 ²	17.35 ²
	Разруш. усилие (Н)	>4.38 ³			
	Диаметр (мм) после Diameter (mm)	5.84			
Толщина таблетки (мм) до и после теста с молотком		до	после		
		5.95	3.10		
		6.03	3.32		
		Целая SGF	Целая 40% EtOH	Сплющ. SGF	Сплющ. 40% EtOH
Растворе- ние (% высво- божд.)	0.5 час	11	9	17	13
	0.75 час	15	12	23	18
	1.0 час	20	16	28	21
	1.5 час	27	21	36	29
	(n = 3)	2.0 час	34	27	44
Целая					
Растворе- ние (% высво- божд.) (n = 6)	0.5 час	-			
	1 час	2.2			
	2 час	-			
	4 час	5.7			
	8 час	-			
	12 час	9.7			

¹ 3 измерения на таблетку.² 2 измерения на таблетку.³ Таблетки не разрушились под действием максимального усилия 438 Н.

Таблица 7.1.2

Тесты на стабильность Пример 7.1						
Условия хранения (°С/% ОТН. ВЛАЖН.) и время хранения ¹						
		Нач.	1 Мо	2 Мо	3 Мо	3 Мо
			40/75	40/75	25/60	40/75
Растворение (% высвобод.) (n = 6)	1 час	22	21	21	20	21
	4 час	57	57	58	56	58
	12 час	97	98	98	97	97
Колич. тест (% оксикодон HCl) ²	тест 1	96.6	96.2	97.3	97.1	95.0
	тест 2	95.3	97.2	95.7	98.7	96.0
	средн	96.0	96.7	96.5	97.9	95.5
Тест на ONO (% оксикодон N-оксида) ²		0.02	0.06	0.06	0.04	0.05

[Мо = месяцы].

² Относительно количества оксикодон HCl, заявленного на этикетке.

Таблица 7.2.1

		Пример 7.2			
		Целая (n = 10)		Сплющ. (n = 3) (усилие 20000фунт)	
Размеры таблеток	Масса (мг)	1.54		154	153
	Толщина (мм)	4.68		0.75 ¹	0.77 ¹
	% толщины			16.0	16.5
	Диаметр (мм)	7.02		17.14 ²	16.90 ²
	Разруш. усилие (Н)	438 ³			
	Диаметр (мм) после разруш. усилия	4.93			
Толщина таблетки (мм) до и после теста с молотком		до	после		
		4.73	2.65		
		4.64	2.95		
		4.67	2.60		
		Целая SGF	Целая 40% EtOH	Сплющ. SGF	Сплющ. 40% EtOH
Растворение (% высвобожд.) (n = 3)	0.5 час	14	10	21	15
	0.75 час	19	14	27	20
	1.0 час	24	17	33	26
	1.5 час	33	23	44	36
	2.0 час	40	29	53	43

Целая

Растворение (% высвобожд.) (n = 6)	0.5 час	-
	1 час	2.6
	2 час	-
	4 час	6.7
	8 час	-
	12 час	9.8

¹ 3 измерения на таблетку.² 2 измерения на таблетку.³ Таблетки не разрушились под действием максимального усилия 438 Н.

Таблица 7.2.2

Тесты на стабильность Пример 7.2								
		Условия хранения (°C/% отн. влажности) и время хранения ¹						
		Нач.	1 Мо 40/75	2 Мо 40/75	3 Мо 25/60	3 Мо 40/75	6 Мо 25/60	6 Мо 40/75
Растворение (% высвобожд.) (n = 6) SGF	1 час	26	24	22	23	24	25	25
	4 час	67	66	61	65	64	64	69
	12 час	98	101	97	98	99	99	97
Кол-во. тест (% оксикодон HCl) ²	Тест 1	97.1	97.7	96.4	98.4	97.3	96.3	94.1
	Тест 2	96.6	96.6	96.2	98.0	96.9	96.3	94.2
	Средн	96.9	97.1	96.3	98.2	97.1	96.3	94.2
Тест на ONO (% оксикодон-N-оксида) ²		0.02	0.08	0.04	0.03	0.04	0.06	0.26

[Мо = месяц].

² Относительно количества оксикодон HCl, заявленного на этикетке.

Таблица 7.3.1

		Пример 7.3			
		Целая (n = 10)		Сплющ. (n = 3) (усилие 15000 фунт)	
Размер таблеток	Масса (мг)	103		102	104
	Толщина (мм)	3.92		0.61 ¹ (15.6)	0.66 ¹ (16.8)
	Диаметр (мм)	6.25		15.36 ²	15.24 ²
	Разруш. усилие (Н)	439 ³			
	Диаметр (мм) после разруш. усилия	3.80			
Толщина таблетки (мм) до и после теста с молотком		До	после		
		3.90	1.66		
		3.89	1.97		
		3.91	1.56		
		Целая SGF	Целая 40% EtOH	Сплющ. SGF	Сплющ. 40% EtOH
Растворение (% высвобожд.) (n = 3)	0.5 час	19	15	26	19
	0.75 час	25	20	34	25
	1.0 час	30	25	40	31
	1.5 час	41	33	51	41
	2.0 час	50	41	60	50

Целая

Растворение (% высвобожд.) (n = 6)	0.5 час	
	1 час	32
	2 час	-
	4 час	83
	8 час	-
	12 час	101

¹ 3 измерения на таблетку.² 2 измерения на таблетку.³ Таблетки не разрушились после действия максимального усилия 439 Н.

Таблица 7.3.2

Тесты на стабильность Пример 7.3					
		Условия хранения (°C/% отн. влажности) и время хранения ¹			
		Нач.	1 Мо 40/75	2 Мо 40/75	3 Мо 25/60
Растворение (% высвобожд.) (n = 6) SGF	1 час	32	29	30	31
	4 час	83	76	77	78
	12 час	101	103	102	103
Колич. анализ (% оксикодон HCl) ²	Тест 1	99.4	99.4	97.3	101.0
	Тест 2	98.8	98.9	100.0	101.0
	Средн.	99.1	99.1	98.6	101.0
Тест на ONO (% оксикодон-N-оксида) ²		0.05	0.01	0.01	0.02

[Мо = месяц].

² Относительно количества оксикодон HCl, заявленного на этикетке.

Пример 8.

Приготовили еще две таблетки по 160 мг с оксикодон гидрохлоридом (примеры 8.1 и 8.2).
Композиции.

Ингредиент	Пример 8.1		Пример 8.2	
	мг/ед	%	мг/ед	%
Оксикодон гидрохлорид	160	25	160	25
Полиэтиленоксид (высокоMW, степень 301)	476.8	74.5	284.8	44.5
Полиэтиленоксид (низкоMW, степень N10)	0	0	192	30
Стеарат магния	3.2	0.5	3.2	0.5
Всего	640	100	640	100

Стадии обработки при производстве таблеток были следующими:

- 1) оксикодон HCl и полиэтиленоксид смешали в сухом виде в низко/высокоскоростном измельчителе Black & Decker Handy Chopper с двумя лопастями и емкостью чаши 1.5 в течение 30 с;
- 2) добавили стеарат магния и смешали со смесью стадии 1 еще в течение 30 с;
- 3) смесь со стадии 2 прессовали до заданной массы на однопозиционном прессе для таблеток Manesty Type F 3 с использованием пресс-формы в виде капсулы (7.937×14.290 мм);
- 4) таблетки со стадии 2 поместили на лоток в сушильный шкаф Hotpack модели 435304 при 73°C на 3 ч для отверждения таблеток.

Тестирование in vitro, включающее тестирование на устойчивость к разрушению (тест на разрушающее усилие) проводили следующим образом.

После 3-часового отверждения таблетки тестировали in vitro в Аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C с использованием спектрометра Agilent UV/VIS, Model HP8453, длина волны УФ-света 280 нм. Размеры неотвержденных и отвержденных таблеток и результаты растворения представлены в табл. 8.

В качестве еще одного теста на устойчивость к разрушению отвержденные и неотвержденные таблетки тестировали на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Результаты представлены в табл. 8.

Кроме того, таблетки сплющивали 10 ударами молотка вручную до полного механического разрушения (тест с молотком). Результаты представлены в табл. 8.

Таблица 8

		Пример 8.1		Пример 8.2	
		Неотв. (n = 12)	отв 3 час (n = 5)	Неотв. (n = 12)	отв 3 час (n = 10)
Размеры таблеток	Масса (мг)	648	648	643	643
	Толщина (мм)	7.07	7.42	7.01	7.20
	Ширина (мм)	7.96	7.97	7.96	7.91
	Разруш. усилие (Н)	196+ ¹ (n = 2)	196+ ¹ (n = 1)	196+ ¹ (n = 2)	196+ ¹ (n = 2)
Растворение (%высво- бод.)	0.5 час	Не анал.	9	Не анал.	13
	1 час		15		21
	2 час		23		35
	4 час		38		59
	8 час		60		89
	12 час		76		92
Толщина таблетки (мм) до и после теста с молотком)		Легко разруш.	-	Легко разруш.	3.80

¹ Максимальное значение твердости составило 20+ Кр, что эквивалентно усилию 196+ Н (1 Кр = 9.807 Н), причем таблетки не разрушились после приложения максимального усилия 196 Н.

Пример 9.

Приготовили и протестировали три образца с 12 мг гидроморфон гидрохлорида. Композиции.

Таблетка	Пример 9.1 мг/ед	Пример 9.2 мг/ед	Пример 9.3 мг/ед
Гидроморфон HCl	12	12	12
Полиэтиленоксид (MW: примерно 7000000; Polyox™ WSR 303)	483	681	829.5
Стеарат магния	5	7	8.5
Всего	500	700	850
Общая масса (кг) порции (приготов. количество)	100	100	100
Пленочное покрытие	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Стеарат магния	0.100	0.142	0.170
Основная формула концентр. для покрытия белой пленкой Opadry У-5-18024-А	15	21	25.5
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	80	79	80

Стадии обработки при производстве таблеток были следующими:

- 1) гидроморфон HCl и стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные подходящие контейнеры;
- 2) в смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. загрузили следующим образом: примерно 25 кг полиэтиленоксида WSR 303, гидроморфон гидрохлорид, примерно 25 кг полиэтиленоксида WSR 303;
- 3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;
- 4) в блендер Gemco "V" загрузили остальной полиэтиленоксид WSR 303;
- 5) материалы со стадии 4 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;
- 6) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;
- 7) материалы со стадии 6 перемешивали в течение 3 мин при отключенном интенсификаторе;
- 8) смесь со стадии 7 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;
- 9) смесь со стадии 8 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 40 позициями на скорости 133000 т/ч с использованием 1/2-дюймовой стандартной круглой вогнутой (плоской) пресс-формы;

10) таблетки со стадии 9 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при загрузке 80 кг (примеры 9.1 и 9.3) и 79 кг (пример 9.2);

11) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 2 об/мин и слой таблеток нагрели при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла заданного значения примерно 75°C. Таблетки отверждали в течение 1 ч и в течение 15 мин при температуре на входе в интервале 75-87°C (пример 9.1), 75-89°C (пример 9.2) и 75-86°C (пример 9.3);

12) в начале охлаждения скорость вращения дражировочного котла увеличили до 7 об/мин и слой таблеток охладили с помощью отходящего воздуха, так чтобы температура на входе составляла 25°C, пока температура на выходе не достигала 30-34°C. Во время охлаждения в слой таблеток добавили стеарат магния для уменьшения слипания таблеток;

13) слой таблеток нагрели с помощью отходящего воздуха, доведя температуру на входе до заданной температуры 55°C. Наносить пленочное покрытие начинали по достижении температуры на выходе 39°C и продолжали до заданного увеличения массы на 3%;

14) по окончании нанесения покрытия устанавливали скорость котла равной 1.5 об/мин и температуру на выходе 27°C, поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охладили до температуры на выходе 27-30°C.

15) таблетки выгрузили.

Пример 10.

Приготовили еще одну таблетку, содержащую 12 мг гидроморфон гидрохлорида.

Композиция.

Таблетка	Пример 10 мг/ед
Гидроморфон HCl	12
Полиэтиленоксид (MW: примерно 7000000; Polyox TM WSR 303)	483
Стеарат магния	5
Всего	500
Общая масса порции для нанесения покрытия (кг)	119.98

Стадии обработки при изготовлении таблеток были следующими:

1) гидроморфон HCl и стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные контейнеры;

2) в смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. загрузили следующим образом: примерно 60 кг полиэтиленоксида WSR 303,

гидроморфон гидрохлорид,

примерно 25 кг полиэтиленоксида WSR 303.

3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;

4) в блендер Gemco "V" загрузили остальной полиэтиленоксид WSR 303;

5) материалы со стадии 4 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;

6) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;

7) материалы со стадии 6 перемешивали в течение 3 мин при выключенном интенсификаторе;

8) смесь со стадии 7 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;

9) смесь со стадии 8 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 40 позициями на скорости 150000 т/ч с использованием 1/2-дюймовой стандартной круглой вогнуто/плоской пресс-формы;

10) таблетки со стадии 9 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при загрузке 92.887 кг;

11) скорость котла установили на уровне 1.9 об/мин и слой таблеток нагрели при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла заданного значения примерно 80°C. Таблетки отверждали в течение 2 ч при температуре на входе в интервале 80-85°C;

12) в конце отверждения и начале охлаждения слой таблеток начинал агломерировать (таблетки слипались). Скорость вращения дражировочного котла увеличили до 2.8 об/мин, но слой таблеток полностью агломерировал и стал не пригодным для нанесения покрытия.

Предполагается, что агломерации таблеток можно избежать, например, понижая температуру отверждения, увеличивая скорость вращения дражировочного котла, используя стеарат магния в качестве реагента против слипания или нанося первое покрытие до отверждения.

Однако некоторые таблетки отбирают до охлаждения для тестирования in vitro, которое проводят

следующим образом.

Отвержденные таблетки тестировали *in vitro* на аппарате USP 2 (с лопастью) при 75 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока без ферментов (SGF) при 37°C с использованием Waters Alliance System, снабженной колонкой Waters Novapak C₁₈ 3.9×150 мм, с применением подвижной фазы, состоящей из смеси ацетонитрила, SDS и натрийдифосфатного буфера (pH 2.9). Детектировали с помощью PDA-детектора. Время для образцов составляло 1, 2, 4, 8, 12, 18 и 22 ч.

Таблица 10

		Аппарат USP 2
Растворение (% высвобожд.) (n = 6)	1 час	19
	2 час	30
	4 час	48
	8 час	77
	12 час	95
	18 час	103
	22 час	104

Пример 11.

Приготовили еще одну таблетку, содержащую 12 мг гидроморфон гидрохлорида.

Композиция.

Таблетка	мг/ед
Гидроморфон HCl	12
Полиэтиленоксид (MW: примерно 7000000; Polyox TM WSR 303)	681
Стеарат магния	7
Всего	700
Общая масса порции (кг) (приготовленное количество)	122.53
Пленочное покрытие	мг/ед
Основная формула концентр. для покрытия белой пленкой Opadry Y-5-18024-A	21
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	80

Стадии обработки при изготовлении таблеток были следующими:

- 1) гидроморфон HCl и стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные подходящие контейнеры;
- 2) загрузили в смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. следующим образом: примерно 60 кг полиэтиленоксида WSR 303, гидроморфон гидрохлорид.
- 3) в блендер Gemco "V" загрузили остальной полиэтиленоксид WSR 303;
- 4) материалы со стадии 4 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;
- 5) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;
- 6) материалы со стадии 5 перемешивали в течение 3 мин при включенном интенсификаторе;
- 7) смесь со стадии 6 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;
- 8) смесь со стадии 7 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 40 позициями на скорости 150000 т/ч с использованием 1/2-дюймовой стандартной круглой вогнутой (плоской) пресс-формы;
- 9) таблетки со стадии 8 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при загрузке 80000 кг;
- 10) скорость котла установили на уровне 1.8 об/мин и слой таблеток нагрели при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла заданного значения примерно 80°C. Таблетки отверждали в течение 1.25 ч при температуре на входе в интервале 75-85°C;
- 11) в конце отверждения и начале охлаждения слой таблеток начинал агломерировать (таблетки слипались). Скорость вращения дражировочного котла увеличили до 10 об/мин, и таблетки разделились;

12) скорость вращения дражировочного котла поддерживали на уровне примерно 10 об/мин и слой таблеток охлаждали при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла примерно 25°C, пока температура воздуха на выходе не достигала 30-34°C;

13) слой таблеток подогрели с помощью отходящего воздуха такой температуры, чтобы температура на входе установилась на заданном уровне 55°C. Наносить пленочное покрытие начинали по достижении температуры на выходе 39°C и продолжали до заданного увеличения массы на 3%;

14) по окончании нанесения покрытия устанавливали скорость вращения дражировочного котла равной 1.5 об/мин и температуру на выходе 27°C, поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охладили до температуры воздуха на выходе 27-30°C;

15) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro* проводили следующим образом.

Отвержденные таблетки тестировали *in vitro* на аппарате USP 2 (лопасть) при 75 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока без ферментов (SGF) при 37°C с использованием Waters Alliance System, снабженной колонкой Waters Novaapak C₁₈ 3.9×150 мм, с применением подвижной фазы, состоящей из смеси ацетонитрила, SDS и натрийдифосфатного буфера (pH 2.9). Детектировали с помощью PDA-детектора. Моменты времени для образцов включали 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22 и 24 ч. Результаты приведены в табл. 11.

Таблица 11

	Аппарат USP 2	
	1 час	12
Растворение (% высвобод.) (Сред. n = 6)	2 час	19
	4 час	29
	8 час	46
	12 час	60
	18 час	76
	22 час	84
	24 час	88

Пример 12.

Приготовили еще два образца, содержащих 10 мг оксикодон гидрохлорида, которые включали внутренние таблетки, как показано в примере 2.3, и нанесли покрытие из полиэтиленоксида, чтобы замедлить высвобождение.

Композиция: внутренняя таблетка.

Ингредиент	мг/ед
Оксикодон HCl	10
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR301)	85
Гидроксипропил- целлюлоза (Klucel™ HXF)	5
Вся внутренняя таблетка	100

Композиция: прессованное покрытие поверх внутренней таблетки.

Ингредиент	Пример 12.1	Пример 12.2
	мг/ед	мг/ед
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR301)	200	100
Внутр. таблетка	100	100
Общая масса таблетки	300	200

Способ приготовления.

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) таблетку из примера 2.3 использовали в качестве внутренней таблетки;
- 2) однопозиционный пресс для таблеток Manesty Type F 3 был снабжен 0.3125-дюймовой круглой

стандартной равномерно вогнутой пресс-формой;

3) в примере 12.1 в пресс-форму помещали примерно 100 мг полиэтиленоксида, таблетку вручную центрировали в пресс-форме (поверх слоя порошка) и поверх таблетки в пресс-форме помещали еще 100 мг полиэтиленоксида;

4) материалы прессовали вручную, поворачивая колесо пресса;

5) в примере 12.2 в пресс-форму помещали примерно 50 мг полиэтиленоксида, таблетку вручную центрировали в пресс-форме (поверх слоя порошка) и поверх таблетки в пресс-форме помещали еще 50 мг полиэтиленоксида;

6) материалы прессовали вручную, поворачивая колесо пресса;

7) таблетки со стадии 4 и стадии 6 помещали на лоток в сушильный шкаф Hotpack модель 435304 при температуре 75°C на 3 ч для отверждения прессованных таблеток с покрытием.

Тестирование *in vitro* проводили следующим образом.

Таблетки тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока без ферментов (SGF) при 37°C с использованием спектрофотометра Perkin Elmer UV/VIS Lambda 20 USP Apparatus, УФ при 220 нм. Размеры отвержденных прессованных таблеток с покрытием и результаты растворения представлены в табл. 12.

Таблица 12

Размеры таблетки	Масса (мг)	Пример 12.1		Пример 12.2	
		304	312	209	210
	Толщина (мм)	5.62	5.73	5.24	5.29
	Диаметр (мм)	9.10	9.10	7.61	7.54
Растворение (% высвобод.) (n = 2)	0.5 час	0		1	
	1 час	0		15	
	2 час	1		47	
	4 час	9		95	
	8 час	82		96	
	12 час	97		96	

Пример 13.

В примере 13 приготовили пять разных таблеток по 156 мг (примеры 13.1-13.5), содержащих 10, 15, 20, 30 и 40 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида.

Композиции.

	Пример 13.1	Пример 13.2	Пример 13.3	Пример 13.4	Пример 13.5
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	10	15	20	30	40
Полиэтилен-оксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR-301)	138.5	133.5	128.5	118.5	108.5
Стеарат магния	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Общая масса внутр. таблетки (мг)	150	150	150	150	150
Общая масса порции	10 кг				
Покрытие	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Пленка Opadry	6	6	6	6	6
Общая масса таблетки (мг)	156	156	156	156	156
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	8.754	9.447	9.403	8.717	8.902

Стадии обработки при изготовлении таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 16 кварт загрузали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, остальное полиэтиленоксид WSR 301.
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;
- 5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый мешок;
- 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями со скоростью 35000 т/ч с использованием 9/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы;
- 7) таблетки со стадии 6 загрузили в 24-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab при загрузке 8.754 кг (пример 13.1), 9.447 кг (пример 13.2), 9.403 кг (пример 13.3), 8.717 кг (пример 13.4), 8.902 кг (пример 13.5);
- 8) датчик температуры (проволочную термпару) помещали внутрь дражировочного котла непосредственно выше слоя таблеток так, что конец датчика находился рядом с движущимся слоем таблеток;
- 9) скорость вращения дражировочного котла устанавливали на уровне 7 об/мин и слой таблеток нагревали, доводя температуру на входе до заданной температуры датчика 75°C. Отверждение (как описано в способе 4) начиналось, как только температура датчика оказывалась примерно 70°C (пример 13.1 при 68.3°C, пример 13.2 при 69.9°C, пример 13.3 и 13.4 при 70.0°C и пример 13.5 при 71.0°C). Сразу по достижении заданной температуры датчика температуру на входе устанавливали такой, чтобы поддерживать эту заданную температуру датчика. Таблетки отверждали в течение 90 мин. Скорость вращения дражировочного котла увеличили до 12 об/мин за примерно 60 мин отверждения (скорость вращения дражировочного котла во время отверждения за исключением примера 13.5 поддерживали на уровне 7 об/мин). Образцы отбирали через 30, 60 и 90 мин отверждения. Температурный профиль отверждения в примерах 13.1-13.5 представлен в табл. 13.1.1-13.5.1 и на фиг. 10-14;
- 10) в конце отверждения к движущемуся слою таблеток добавили стеарат магния в качестве средства против слипания. Количество добавленного стеарата магния составило 8.75 г (пример 13.1), 1.8887 г (пример 13.2), 1.8808 г (пример 13.3), 1.7400 г (пример 13.4) и 1.784 г (пример 13.5). Стеарат магния

взвешивали в лодочке и вводили путем напыления порошка вручную на слой движущихся таблеток. Скорость вращения дражировочного котла поддерживали на уровне 12 об/мин (пример 13.5 при 7 об/мин) и слой таблеток охладили, установив температуру на входе 21°C. Слой таблеток охладили до температуры воздуха на выходе < 41°C;

11) слой таблеток нагрели, установив температуру воздуха на входе 55°C. Нанесение пленки начинали сразу после того, как температура на выходе достигала примерно 43°C, и продолжали до тех пор, пока заданное увеличение массы не достигло 4%;

12) после нанесения пленки скорость вращения дражировочного котла уменьшали (3-6 об/мин) и для охлаждения системы температуру на входе устанавливали равной 21-25°C, а поток воздуха поддерживали при текущих параметрах;

13) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие и измерение плотности, проводили следующим образом.

Таблетки отверждали в течение 30 и 60 мин, и таблетки с покрытием, отвержденные в течение 90 мин, тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на хроматографе Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм с колонкой 3 мкм с использованием подвижной фазы, состоящей из смеси ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (pH 3.0) при УФ-детектировании на длине волны 230 нм. Время составляло 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 и 12.0 ч. Размеры таблеток и результаты растворения, соответствующие времени отверждения и температуре, представлены в табл. 13.1.2-13.5.2.

Для оценки устойчивости таблетки к разрушению или разрушающему усилию неотвержденные таблетки, отвержденные таблетки и отвержденные таблетки с покрытием тестировали на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 439 Н на аппарате Schleuniger Model 6D и с приложением максимального усилия 196 Н с на аппарате Schleuniger 2E/106.

Плотность неотвержденных таблеток и таблеток, отвержденных за разное время (образцы 30, 60 и 90 мин), определяли по принципу Архимеда с использованием весов с верхней загрузкой Top-loading Mettler Toledo модель Model # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 и комплекта 33360 для определения плотности по следующей методике:

- 1) установить весы Mettler Toledo и комплект для определения плотности;
- 2) заполнить стакан соответствующего размера (200 мл) гексаном;
- 3) взвесить таблетку на воздухе и записать массу как масса А;
- 4) перенести такую же таблетку на нижнюю спираль внутри стакана с гексаном;
- 5) определить массу таблетки в гексане и записать массу как масса В;
- 6) рассчитать плотность по уравнению

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0,$$

где ρ - плотность таблетки;

А - масса таблетки на воздухе;

В - масса таблетки, пропитанной жидкостью;

ρ_0 - плотность жидкости при данной температуре (плотность гексана при 20°C = 0.660 г/мл (Merck Index));

- 7) записать значение плотности.

Приведенные значения плотности являются средними для 3 таблеток и все относятся к таблеткам без покрытия.

Результаты представлены в следующих таблицах.

Таблица 13.1.1

Температурный профиль отверждения в примере 13.1

Общее время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Темп. датчика (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Начало отверждения
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	Образец 30 мин
55	40	81	81,2	74,8	76	
61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,8	
75	60	81	81,1	75	75,9	Образец 60 мин
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Конец отверждения, образец 90
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

¹ Определены по способу 4.² Температура на входе.³ Температура, определенная температурным датчиком (проволочная термопара).⁴ Температура на выходе.

Таблица 13.1.2

		Пример 13.1			
		Неотверж (n = 5)	Отверж 30 мин (n = 5)	Отверж 60 мин (n = 5)	Отверж 90 мин, покр. (n = 5)
Размер таблеток	Масса (мг)	153	153	152	158
	Толщина (мм)	4.63	4.98	4.89	4.89
	Диаметр (мм)	7.14	7.00	6.98	6.98
	Разруш. усилие (Н)	80	196 ¹	196 ¹	438 ²
			n = 3	n = 3	n = 6
Растворение (% высвобод.) SGF	1 час	-	25 (9.5)	24 (8.4)	27 (7.3)
	2 час	-	39 (7.7)	39 (8.7)	43 (6.6)
	4 час	-	62 (7.0)	62 (5.8)	67 (6.8)
	8 час	-	89 (4.7)	91 (5.0)	92 (2.9)
	12 час	-	100 (3.3)	100 (3.6)	101 (2.4)

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.² Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 438 Н.

Таблица 13.2.1.

Температурный профиль отверждения в примере 13.2

Общее время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Темп. датчика (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	51,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Нач. отв.
31	10	85	85,1	72,4	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	Обр. 30 мин
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	
81	60	81	80,8	75	75,9	Обр. 60 мин
91	70	81	81	74,9	76	
101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Конец отв., обр. 90 мин
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

¹ Определены по способу 4.² Температура на входе.³ Температура, определенная температурным датчиком (проволочная термопара).⁴ Температура на выходе.

Таблица 13.2.2

		Пример 13.2			
		Неотв (n = 5)	Отверж 30 мин (n = 5)	Отверж 60 мин (n = 5)	Отверж 90 мин, покр. (n = 5)
Размер таблеток	Масса (мг)	152	153	152	157
	Толщина (мм)	4.69	4.99	4.90	4.84
	Диаметр (мм)	7.14	6.98	6.95	6.95
	Разруш. усилие (Н)	62	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	n = 6
Растворение (% высвобод.) SGF	1 час	-	23 (10.6)	22 (8.5)	25 (5.2)
	2 час	-	38 (10.1)	37 (7.7)	41 (4.6)
	4 час	-	64 (9.5)	61 (8.1)	65 (3.6)
	8 час	-	92 (6.8)	90 (4.6)	91 (2.4)
	12 час	-	100 (3.4)	100 (3.2)	99 (2.9)

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 13.3.1.

Температурный профиль отверждения в примере 13.3

Общее время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Темп. датчика (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Начало отв
23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	Обр. 30 мин
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	Обр. 60 мин
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Конец отв. Обр. 90 мин
109	-	21	35,5	50	57,5	
121	-	21	22,6	33,8	39,3	

¹ Определены по способу 4.² Температура на входе.³ Температура, определенная температурным датчиком (проволочная термопара).⁴ Температура на выходе.

Таблица 13.3.2

		Пример 13.3			
		Неотв (n = 5)	Отверж 30 мин (n = 5)	Отверж 60 мин (n = 5)	Отверж 90 мин, покр. (n = 5)
Размер таблеток	Масса (мг)	154	154	152	160
	Толщина (мм)	4.56	4.85	4.79	4.77
	Диаметр (мм)	7.13	7.01	6.96	6.98
	Разруш. усилие (Н)	83	196 ¹	196 ¹	196 ¹
			n = 6	n = 6	n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	22 (5.8)	26 (9.2)	23 (5.7)
	2 час	-	37 (6.4)	42 (8.6)	39 (4.7)
	4 час	-	61 (6.3)	67 (6.3)	64 (3.7)
	8 час	-	90 (4.5)	93 (3.3)	92 (2.7)
	12 час	-	99 (3.1)	101 (2.2)	101 (1.8)

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 13.4.1

Температурный профиль отверждения в примере 13.4

Общее время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Темп. датчика (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15	-	90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Нач. отв.
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	Обр. 30 мин
56	40	83	82,9	75,1	76,8	
66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	Обр. 60 мин
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Конец отв. Обр. 90 мин
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

¹ Определены по способу 4.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная температурным датчиком (проволочная термопара).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 13.4.2

		Пример 13.4			
		Неотв (n = 5)	Отверж 30 мин (n = 5)	Отверж 60 мин (n = 5)	Отверж 90 мин, покр. (n = 5)
Размер таблеток	Масса (мг)	150	151	150	159
	Толщина (мм)	4.43	4.73	4.67	4.68
	Диаметр (мм)	7.13	7.00	6.97	7.00
	Разруш. усилие (Н)	65	196 ¹	196 ¹	196 ¹
				n = 6	n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	29 (3.2)	25 (7.9)	24 (5.5)
	2 час	-	47 (3.1)	42 (6.7)	41 (5.2)
	4 час	-	71 (2.4)	67 (5.2)	67 (6.2)
	8 час	-	92 (2.5)	92 (4.3)	94 (3.2)
	12 час	-	99 (2.1)	100 (2.8)	101 (2.2)

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 13.5.1

Температурный профиль отверждения в примере 13.5

Общее время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Темп. датчика (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Нач. отвержд.
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	Обр 30 мин
60	40	83	83,2	74,7	76,8	
80	60	83	83,1	75,1	76,5	Обр 60 мин
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	
110	90	80	80,1	73,6	74,7	Конец отвержд. обр. 90 мин
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

¹ Определены по способу 4.² Температура на входе.³ Температура, определенная температурным датчиком (проволочная термопара).⁴ Температура на выходе.

Таблица 13.5.2

		Пример 13.5				
		Неотв (n = 5)	Отверж 30 мин (n = 5)	Отверж 60 мин (n = 5)	Отверж 90 мин, покр. (n = 5)	Неотв (n = 5)
Размер таблеток	Масса (мг)	156	157	154	153	158
	Толщина (мм)	4.45	4.66	4.57	4.52	4.51
	Диаметр (мм)	7.12	7.06	7.04	7.03	7.08
	Разруш. усилие (Н)	90	438 ¹	438 ¹	438 ¹	438 ¹
	Восст. диаметр (мм) после теста на разруш. усилие (NLT 15 мин релакс.)	-	4.57	4.68	4.69	4.67
				n = 6		n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	28 (5.0)	29 (5.9)	-	26 (1.4)
	2 час	-	45 (5.2)	45 (5.6)	-	42 (1.4)
	4 час	-	69 (4.8)	70 (4.4)	-	68 (2.0)
	8 час	-	93 (4.2)	94 (4.0)	-	94 (4.0)
	12 час	-	98 (3.9)	102 (5.2)	-	99 (5.1)

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 438 Н.

Таблица 13.6

	Плотность (г/см ³) ¹				Изменение плотности после отвержд. (%) ²
	Неотверж	Отверж 30 мин	Отверж 60 мин	Отверж 90 мин	
Пример 13.1	1.172	1.131	1.134	1.137	-2.986
Пример 13.2	1.174	1.137	1.137	1.140	-2.896
Пример 13.3	1.179	1.151	1.152	1.152	-2.290
Пример 13.4	1.182	1.167	1.168	1.172	-0.846
Пример 13.5	1.222	1.183	1.183	1.187	-2.864

¹ Значение плотности является средним для 3 таблеток.² Изменение плотности после отверждения соответствует наблюдаемому изменению плотности в % от таблеток, отвержденных в течение 90 мин по сравнению с неотвержденными таблетками.

Пример 14.

В примере 14 приготовили пять разных таблеток по 156 мг (примеры 14.1-14.5), содержащих 10, 15, 20, 30 и 40 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида в большей порции по сравнению с примером 13.

	Пример 14.1	Пример 14.2	Пример 14.3	Пример 14.4	Пример 14.5
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	10	15	20	30	40
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyoх™ WSR- 301)	138.5	133.5	128.5	118.5	108.5
Стеарат магния	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Общая масса внутр. таблетки (мг)	150	150	150	150	150
Общая масса порции	100 кг				
Покрытие	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Пленка Oрадгу	6	6	6	6	6
Общая масса таблетки (мг)	156	156	156	156	156
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	97.480	98.808	97.864	99.511	98.788

Стадии обработки при производстве таблеток были следующими:

1) стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельный подходящий контейнер;

2) загрузили смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, остальное полиэтиленоксид WSR 301;

3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;

4) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;

5) материалы со стадии 4 перемешивали 3 мин при отключенном интенсификаторе;

6) смесь со стадии 5 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;

7) смесь со стадии 6 прессовали до заданной массы на прессе на 40 таблеток при скорости 135000 т/ч с помощью 9/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы;

8) таблетки со стадии 7 загрузили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat 97.480 кг (пример 14.1), 98.808 кг (пример 14.2), 97.864 кг (пример 14.3), 99.511 кг (пример 14.4) и 98.788 кг (пример 14.5);

9) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 7 об/мин и слой таблеток нагрели при такой температуре отходящего воздуха, чтобы температура на входе достигла 75°C. Таблетки отверждали при заданной температуре на входе в течение 1 ч (пример 14.1-14.5).

Началом определения времени отверждения по способу 1 был момент, когда температура на входе достигла заданной температуры 75°C. Температурный профиль отверждения в примерах 14.1-14.5 представлен в табл. 14.1.1-14.5.1 и на фиг. 15-19;

10) скорость вращения дражировочного котла в примерах 14.2, 14.4 и 14.5 поддерживали на уровне 7 об/мин. Скорость вращения дражировочного котла увеличили до 10 об/мин в примере 14.1 и до 8 об/мин в примере 14.3) в примерах 14.2-14.5 добавили 20 г стеарата магния в качестве средства против слипания. Слой таблеток охладили, медленно понижая температуру на выходе (пример 14.1) или сразу установив температуру на выходе 25°C (пример 14.2) или 30°C (примеры 14.3-14.5), пока температура на выходе не достигнет конкретного значения 30-34°C;

11) слой таблеток нагрели, установив температуру на выходе такой, чтобы температура на входе достигла заданного значения 55°C. Наносить покрытие начинали по достижении температуры на выходе 39°C и продолжали до заданного увеличения массы на 4%.

12) по окончании нанесения покрытия устанавливали скорость вращения дражировочного котла равной 1.5 об/мин и температуру на выходе 27°C, поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охладили до температуры на выходе 27-30°C;

13) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие и тесты на стабильность, проводили следующим образом.

Таблетки с покрытием, отвержденные в течение 1 ч, тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, состоящей из смеси ацетонитрила и калийфосфатного буфера (рН 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 и 12.0 ч. Размеры таблеток и результаты растворения, соответствующие временам отверждения и температуре, представлены в табл. 14.1.2-14.5.2.

Для оценки устойчивости к разрушению неотвержденные таблетки тестировали на разрушающее усилие с приложением усилия максимум 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106.

(Утвержденные таблетки с покрытием испытывали на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности) в течение определенного периода времени и затем тестировали *in vitro*, как описано выше. По времени хранения образцов различали начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев хранения, время в тесте на растворение составляло 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 и 12.0 ч.

Отвержденные таблетки с покрытием испытывали на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности) в течение определенного периода времени и затем количественно анализировали образцы на содержание оксикодон HCl в процентах к количеству, указанному на этикетке. Время хранения образцов включало начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев хранения. В количественном тесте оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000 мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при рН 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм.

Отвержденные таблетки с покрытием испытывали также на стабильность путем хранения их в 100-мерных бутылках в разных условиях (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности) в течение определенного времени и затем тестировали таблетки на оксикодон-N-оксид (ONO) для определения содержания продукта разложения - оксикодон-N-оксида и неизвестных продуктов разложения в процентах от количества оксикодон HCl, заявленного на этикетке. Время хранения образцов включало начальный образец (т.е. до хранения), один месяц, два месяца, три месяца и шесть месяцев хранения. В тесте на ONO оксикодон гидрохлорид и продукты его разложения экстрагировали из серии в десять таблеток с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000 мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при рН 3.0, с УФ-детектированием при 206 нм.

Плотность неотвержденных таблеток, отвержденных таблеток и отвержденных таблеток с покрытием определяли, как описано в примере 13.

Результаты представлены в следующих таблицах.

Таблица 14.1.1

Температурный профиль отверждения в примере 14.1

Общее время (мин)	Время отверж (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реальн. темп. на выходе (°C) ³	Скорость вращ. котла (об/мин)	Примечания
0	-	-	-	-	7	Драж. котел загружен, начало нагревания
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	
36	0	75,0	65	65	7	Начало отверждения. Обработ. 0 мин
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67	7	
51	15	72,2			7	Обработ. 15 мин
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	Обработ. 30 мин
76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	Обработ. 45 мин
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
96	60	71,0	69	69	8	Конец отверж., обработ. 60 мин, стеарат Mg не исп., начало охл., табл. липкие
101	-	62,0			8	Нач. широкий поток таблеток
104	-	59,2			9	Поток очень широкий (слой "расслаивается")
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Поток таблеток еще широкий, но лучше
110	-	53,2			8	Назад к нормальному потоку таблеток
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

¹ Определено по способу 1.² Температура на входе.³ Температура на выходе.

Таблица 14.1.2

		Пример 14.1		
		Неотвержд.	Отвержд. 60 мин (n = 5)	Отвержд. 60 мин, покр. (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	150 (n = 120)	150	158
	Толщина (мм)	4.42 (n = 5)	4.71	4.75
	Диаметр (мм)	7.14 (n = 5)	7.05	7.07
	Разруш. усилие (Н)	68 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	-	25
	2 час	-	-	42
	4 час	-	-	67
	8 час	-	-	94
	12 час	-	-	101

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 14.1.3

Тесты на стабильность Пример 14.1, хранение при 25 °С/60 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	25	24	24	23	23
	2 час	42	40	38	38	39
	4 час	67	64	61	61	64
	8 час	94	90	87	89	90
	12 час	101	99	94	100	97
Кол-ч. тесты (мг оксикодон HCl)	Тест 1	9.8	9.8	9.8	9.8	9.7
	Тест 2	9.8	9.9	9.8	9.9	9.8
	Средн.	9.8	9.8	9.8	9.9	9.8

Тест на продукты разложения	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	отдельные неизвест. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разлож. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.1.4

Тесты на стабильность Пример 14.1, хранение при 40 °С/75 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	25	25	25	24	23
	2 час	42	-	41	38	39
	4 час	67	66	63	62	64
	8 час	94	-	89	88	90
	12 час	101	100	96	98	96
Кол-ч. тесты (мг оксикодон HCl)	Тест 1	9.8	9.8	9.7	9.6	9.8
	Тест 2	9.8	10.0	9.7	9.8	9.8
	Средн.	9.8	9.9	9.7	9.7	9.8
Тест на продукты разложения	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизвест. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.2.1

Температурный профиль отверждения в примере 14.2

Общее время (мин)	Время отвер (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ³	Скорость вращ. котла (об/мин)	Примечания
0	-	18	50	20	7	Загруз. котел, нач. нагрев.
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0		
8	-	67,7	51,0	50,5	7	Медл. устан. темп. на выходе
10	-	71	56	55		
14	0	75,0	61,7	61,9	7	Нач. отверж., обр. 0 мин
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Высок. темп. на входе, затем падение до 71°C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
29	15	70,6	66,1	65,5	7	Обр. 15 мин
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	
39	25	75,9	67,0	67,3	7	
44	30	73,3	67,0	67,4	7	Обр. 30 мин
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Пары слипш. таблеток перманент. слипание отсутствует.
59	45	74,3	68,0	67,9	7	Обр. 45 мин
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
74	60	73,0	68	68	7	Конец отв., обр. 60 мин., добав. 20 г стеарата Mg, поток табл. слегка липкий (визуально), после добав. стеарата Mg поток улучшался
75	-	73	25	68	7	
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	Норм. поток таблеток во время охлаждения
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	

¹ Определено по способу 1.² Температура на входе.³ Температура на выходе.

Таблица 14.2.2

		Пример 14.2		
		Неотверж	Отв. 60 мин (n = 5)	Отв. 60 мин, покр. (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	150 (n = 120)	149	156
	Толщина (мм)	4.38 (n = 5)	4.68	4.70
	Диаметр (мм)	7.13 (n = 5)	7.07	7.09
	Разруш. усилие (Н)	70 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	-	23
	2 час	-	-	39
	4 час	-	-	64
	8 час	-	-	93
	12 час	-	-	100

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 14.2.3

Тесты на стабильность Пример 14.2, хранение при 25 °С/60 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	23	24	26	22	24
	2 час	39	40	41	37	40
	4 час	64	65	65	61	65
	8 час	93	91	90	90	91
	12 час	100	100	97	99	99
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	14.6	14.9	14.6	14.7	14.8
	Тест 2	14.8	14.9	14.7	14.8	14.9
	Средн.	14.7	14.9	14.7	14.7	14.8
Тест на продукты разлож.	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.2.4

Тесты на стабильность Пример 14.2, хранение при 40 °С/75 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	23	25	26	22	24
	2 час	39	41	42	36	40
	4 час	64	66	66	58	65
	8 час	93	94	92	87	91
	12 час	100	102	97	97	98
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	14.6	14.8	14.7	14.6	14.9
	Тест 2	14.8	14.8	14.7	14.5	14.7
	Средн.	14.7	14.8	14.7	14.5	14.8
Тест на продукты разлож.	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл (%)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.3.1

Температурный профиль отверждения в примере 14.3

Общее время (мин)	Время отверж (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Устан. темп. на выходе (°C)	Реальн. темп. на выходе (°C) ³	Скорость вращ. котла (об/мин)	Примечания
0	-	17,1	50	18	7	Загрузка котла, нач. нагрев.
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
15	0	75,0	61,6	61,9	7	Нач. отверж., обр. 0 мин
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	На входе высокая темп.
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	Обр. 15 мин
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	Обр. 30 мин
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	Обр. 45 мин
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Пары табл. (1-4), прилипших, хороший поток табл.
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
75	60	77,0	70,5	70,8	8	Конец отверж., обр. 60 мин, добав. 20 г стеарата Mg, поток сразу улучшился
76	-	76	30	71	8	Норм. поток таблеток во время охлаждения.
79	-	43,9	30	60,6	8	Слипания нет
85	-	31,1	30	54,1	8	
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	

¹ Определено по способу 1.² Температура на входе.³ Температура на выходе.

Таблица 14.3.2

		Пример 14.3		
		Неотверж	Отв. 60 мин (n = 5)	Отв. 60 мин, покр. (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	150 (n = 120)	150	156
	Толщина (мм)	4.38 (n = 5)	4.69	4.67
	Диаметр (мм)	7.14 (n = 5)	7.08	7.10
	Разруш. усилие (Н)	64 (n = 110)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	-	-	24
	2 час	-	-	41
	4 час	-	-	66
	8 час	-	-	92
	12 час	-	-	98

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 14.3.3

Тесты на стабильность Пример 14.3, хранение при 25 °С/60 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	24	25	22	24	21
	2 час	41	42	38	40	38
	4 час	66	69	61	66	63
	8 час	92	96	89	91	88
	12 час	98	102	97	99	96
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	19.6	19.4	19.5	19.4	19.8
	Тест 2	19.4	19.3	19.4	19.4	19.4
	Среди	19.5	19.4	19.4	19.4	19.6
	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
Тест на продукты разлож.	Отдельные неизв. прод. разлож. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.3.4

Тесты на стабильность Пример 14.3, хранение при 40 °С/75 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач.	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	24	27	24	23	22
	2 час	41	44	40	39	40
	4 час	66	70	63	63	65
	8 час	92	94	90	89	90
	12 час	98	102	98	98	98
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	19.6	19.3	19.6	19.3	19.7
	Тест 2	19.4	19.3	19.7	19.4	19.4
	Среди	19.5	19.3	19.6	19.4	19.6
Тест на продукты разлож.	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.4.1

Температурный профиль отверждения в примере 14.4

Общее время (мин)	Время отвер (мин) ¹	Темп. на входе (°С) ²	Темп. слоя (°С) ³	Устан. темп. на выходе (°С)	Реал. темп. на выходе (°С) ⁴	Примечания ⁵
0						Загруз. котла, нач. нагрев.
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
5		66,7	49,9	50,0	48,0	
10	0	75,0	60,5	60,0	59,0	Нач. отверж., обр. 0 мин
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
24	15	69,2	66,7	65,7	64,9	Обр. 15 мин
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	
39	30	76,5	70,2	67,7	67,7	Обр. 30 мин
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	Пары табл., прилипших, нет постоянного слипания
49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	

52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
54	45	79,1	72,1	70,0	69,5	Обр. 45 мин
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
69	60	74,0	74,5	71,7	71,3	Конец отверж., обр. 60 мин, добав. 20 г стеарата Mg, нач. охлажд., поток слегка слипается (визуально), пары таблеток прилипают, поток улучшается сразу после добавления стеарата Mg Mg stearate
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	Норм. поток таблеток во время охлаждения
79	-	33,2	56,4	30,0	54,6	
84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	

¹ Определено по способу 1.

² Температура на входе.

³ Температура слоя таблеток, т.е. матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, определенная с помощью ИК-пирометр.

⁴ Температура на выходе.

⁵ Во время отверждения скорость котла была 7 об/мин.

Таблица 14.4.2

		Пример 14.4		
		Неотверж	Отв. 60 мин (n = 5)	Отв. 60 мин, покр. (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	150 (n = 120)	149	157
	Толщина (мм)	4.34 (n = 5)	4.60	4.63
	Диаметр (мм)	7.14 (n = 5)	7.09	7.14
	Разруш. усилие (Н)	61 (n = 100)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	-	-	22
	2 час	-	-	39
	4 час	-	-	66
	8 час	-	-	94
	12 час	-	-	100

Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 14.4.3

Тесты на стабильность Пример 14.4, хранение при 25 °С/60 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобод) (n = 6) SGF	1 час	22	23	24	24	23
	2 час	39	39	39	41	40
	4 час	66	64	63	68	65
	8 час	94	91	88	93	91
	12 час	100	98	96	99	98
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	28.8	28.8	28.4	28.8	29.2
	Тест 2	29.1	29.0	28.8	28.8	29.2
	Средн.	29.0	28.9	28.6	28.8	29.2
	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
Тест на продукты разлож.	Отдельные неизв. прод. разлож (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.4.4

Тесты на стабильность Пример 14.4, хранение при 40 °C/75 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	22	26	24	24	24
	2 час	39	44	41	41	41
	4 час	66	70	64	67	67
	8 час	94	93	88	92	93
	12 час	100	99	96	98	98
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	28.8	29.3	28.2	29.0	28.4
	Тест 2	29.1	29.3	28.1	28.9	28.6
	Средн.	29.0	29.3	28.1	28.9	28.5
Тест на продукты разлож	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	разл. (%)					

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.5.1

Температурный профиль отверждения в примере 14.5

Общее время (мин)	Время отвер (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Темп. слоя (°C) ³	Устан. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ⁴	Примечания ⁵
0	-	16,6	30	60,0	19,7	Загруз. драж. котла, нач. нагрев.
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	61,0	60,8	
17	0	75,0	65,3	63,0	62,5	Нач. отв., Обр. 0 мин
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
32	15	83,1	70,8	70,0	68,7	Обр. 15 мин
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	
42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Хор.поток табл. и каскад
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
47	30	82,7	77,6	72,2	74,1	Обр. 30 мин
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	71,2	73,8	72,2	71,4	Таблетки слегка слипаются, 1-2 таблетки прилипают к стенкам
56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	
62	45	75,4	75,3	72,2	72,9	Обр. 45 мин
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Поток табл. слегка липкий, 1-2 табл. прилипают к стенкам (пост. слипание отсут.)
69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
77	60	73,9	74,9	72,2	72,2	Конец отв., обр. 60 мин, добав. 20 г стеарата Mg, сразу поток/каскад улучш., нач. охл., нет прилипания (нет пост. прилипания)
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Охлажд.
-	-	-	-	30,0	-	2 табл. прилипли к стенкам
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Табл. подвижны, прилипания нет
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Норм. поток таблеток
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	во время охлажд.
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	Охл. продолжали до темп. на выходе 30-34 °C для нач. нанесения покр.
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	
91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	
97	-	-	~29	30,0	-	Верхн. слой 30,3 °C, дно слоя 28,5 °C

¹ Определено по способу 1.² Температура на входе.³ Температура слоя таблеток, т.е. матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением, определенная с помощью ИК-пирометра.⁴ Температура на выходе.⁵ Во время отверждения скорость котла была 7 об/мин.

Таблица 14.5.2

		Пример 14.5		
		Неотверж	Отв. 60 мин (n = 5)	Отв. 60 мин, покр. (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	150 (n = 120)	149	155
	Толщина (мм)	4.30 (n = 5)	4.49	4.52
	Диаметр (мм)	7.15 (n=5)	7.10	7.15
	Разруш. усилие (Н)	55 (n = 110)	196 ¹	196 ¹
				n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	-	24
	2 час	-	-	41
	4 час	-	-	68
	8 час	-	-	93
	12 час	-	-	98

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.

Таблица 14.5.3

Тесты на стабильность Пример 14.5, хранение при 25 °С/60 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	24	25	27	23	25
	2 час	41	43	44	40	43
	4 час	68	69	69	66	69
	8 час	93	94	93	89	92
	12 час	98	98	97	96	96
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	37.8	38.4	36.9	37.6	39.2
	Тест 2	37.9	37.6	36.5	38.1	39.2
	Средн.	37.8	38.0	36.7	37.9	39.2
Тест на продукты разлож	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.5.4

Тесты на стабильность Пример 14.5, хранение при 40 °С/75 % отн. влажн.						
		Время хранения				
		Нач	1 мес.	2 мес.	3 мес.	6 мес.
Растворение (% высвобожд) (n = 6) SGF	1 час	24	26	27	25	25
	2 час	41	-	45	42	43
	4 час	68	71	72	68	69
	8 час	93	-	95	93	92
	12 час	98	97	98	99	95
Колич. тест (мг оксикодон HCl)	Тест 1	37.8	38.3	37.3	37.6	37.9
	Тест 2	37.9	38.6	36.9	37.6	38.1
	Средн.	37.8	38.5	37.1	37.6	38.0
Тест на продукты разлож	оксикодон-N-оксид (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Отдельные неизв. прод. разлож (%) ¹	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1
	Всего продуктов разл. (%)	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Таблица 14.6

	Плотность (г/см ³)			Изменение плотности после отвержд. (%)	Изменение плотности после отвержд. и нанесения покрытия
	Неотверж.	Отверж.	Отверж. и с покрытием		
Пример 14.1	1.186	1.145	1.138	-3.457	-4.047
Пример 14.2	1.184	1.152	1.129	-2.703	-4.645
Пример 14.3	1.183	1.151	1.144	-2.705	-3.297
Пример 14.4	1.206	1.162	1.130	-3.648	-6.302
Пример 14.5	1.208	1.174	1.172	-2.815	-2.980

Пример 15.

В примере 15 приготовили две разные таблетки препарата с оксикодон HCl с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида. Один препарат в таблетке массой 234 мг (пример 15.1) с 60 мг оксикодон HCl и еще один препарат в таблетке массой 260 мг (пример 15.2) с 80 мг оксикодон HCl.

Композиции.

	Пример 15.1	Пример 15.2
Ингредиент	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	60	80
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR- 301)	162.75	167.5
Стеарат магния	2.25	2.50
Общая масса внутренней таблетки (мг)	225	250
Общая масса порции	10 кг	10 кг

Покрытие	мг/ед	мг/ед
Пленка Opadry	9	10
Общая масса таблетки (мг)	234	260
Масса покрытия (кг)	8.367	8.205

Стадии обработки при производстве таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 16 кварт загрузали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид (просеянный через сито 20 меш), остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния (просеянный через сито 20 меш),
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;
- 5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый пакет (отметим: приготовлено две порции по 5 кг для получения 10 кг таблеточной массы для прессования);
- 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями со скоростью 35000 т/ч с использованием 3/8-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы. Отобрали образец внутренних таблеток;
- 7) таблетки со стадии 6 загрузили в 24-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab при загрузке 8.367 кг (пример 15.1) и 8.205 кг (пример 15.2);
- 8) датчик температуры (проволочную термпару) поместили внутрь котла непосредственно выше слоя таблеток так, чтобы конец датчика был рядом с движущимся слоем таблеток;
- 9) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 10 об/мин и слой таблеток нагревали, доводя температуру на входе до такого значения, чтобы заданная температура на выходе была 72°C. Отверждение (как описано в способе 2) начиналось, как только температура на выходе становилась равной 72°C. Температуру на входе устанавливали такой, чтобы поддерживать заданную температуру на выходе. Таблетки отверждали в течение 15 мин. Скорость вращения дражировочного котла поддерживали равной 10 об/мин. Температурный профиль отверждения в примерах 15.1 и 15.2 представлен в табл. 15.1.1 и 15.2.1;
- 10) скорость вращения дражировочного котла поддерживали равной 10 об/мин. Температуру на входе установили равной 22°C и слой таблеток охлаждали до тех пор, пока температура на выходе не достигала 30°C. В конце охлаждения отобрали образец отвержденных таблеток;
- 11) слой таблеток нагрели, установив температуру на входе 53°C. Нанесение пленки начинали сразу по достижении температуры на выходе примерно 41°C и продолжали, пока заданное увеличение массы не достигало 4%. Во время нанесения покрытия скорость котла увеличили до 20 об/мин;

12) после нанесения пленки скорость вращения дражировочного котла уменьшали и температуру на входе устанавливали равной 22°C, а поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охлаждали до температуры воздуха на выходе <30°C. Отбирали образец отвержденных таблеток с покрытием;

13) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Внутренние таблетки (неотвержденные), таблетки, отвержденные в течение 15 мин и отвержденные таблетки с покрытием тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной и стопорной пружиной, помещенной сверху корзины для уменьшения прилипания таблеток к стержню) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ с на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×250 мм, 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 и 16.0 ч.

Для оценки устойчивости таблеток к разрушению внутренние таблетки (неотвержденные), таблетки, отвержденные в течение 15 мин и отвержденные таблетки с покрытием тестировали на разрушающее усилие с приложением усилия максимум 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106. Размеры таблеток и результаты растворения приведены в табл. 15.1.2-15.2.2.

Таблица 15.1.1

Температурный профиль отверждения в примере 15.1

Общее время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Выход (°C) ⁴	
0	-	22 to 85	47.4	-	26.4	Нач. нагрев.
10	-	85	81.3	66.3	62.0	
20	-	85	84.8	73.7	70.4	Хороший поток табл. без слипания
25.5	0	85 to 74	85.0	75.1	72.0	Нач. отв., темп. на входе 74°C низка, темп. на выходе упала до 70.9°C, вход уст. 80°C
30.5	5	80	80.0	73.6	71.9	Хороший поток табл. без слипания
35.5	10	75	75.8	72.2	73.3	Хороший поток табл. без слипания
40.5	15	73 to 22	72.8	70.6	71.9	Конец отв., хороший поток табл. без слипания, нач. охл.
60	-	22	21.5	27.9	31.4	
61	-	22	22.0	27.2	29.7	Конец охл., без слипания при охл., хороший поток табл., отобран отв. обр.

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура измерена с помощью датчика (проволочной термопары).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 15.1.2

		Пример 15.1		
		Неотв	Отв 15 мин	С покр
		n = 3	n = 3	n = 6
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	28	28	24
	2 час	44	44	41
	4 час	69	69	67
	6 час	85	85	84
	8 час	95	95	93
	12 час	102	102	99
	16 час	104	103	102

Таблица 15.2.1

Температурный профиль отверждения в примере 15.2

Общее время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Выход (°C) ⁴	
0	-	22 to 80	23.3	27.7	25.5	Нач. нагрев.
10	-	80	77.0	62.2	60.4	
20	-	80	80.0	70.1	68.4	Хороший поток табл. без слипания
30	-	80	80.1	72.5	70.6	Хороший поток табл. без слипания
35	0	80	79.9	73.6	72.0	Нач. отв., хороший поток табл. без слипания
38	3	-	-	-	72.7	Максим. темп. на выходе
40	5	74	73.5	71.8	72.3	
45	10	74	73.9	71.9	72.3	Хороший поток табл. без слипания
50	15	74 to 22	74.2	72.0	72.4	Конец отв., нач. охл.
71	-	22	21.7	28.4	30.0	Конец охл., без слипания во время охл., хороший поток табл., отобран обр.

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура измерена с помощью датчика (проволочной термопары).⁴ Температура на выходе.

Таблица 15.2.2

		Пример 15.2		
		Неотв (n = 25)	Отв 15 мин (n = 5)	С покр (n = 5)
Размеры таблеток	Масса (мг)	254	250	257
	Толщина (мм)	4.20	4.28	4.29
	Разруш. усилие (Н)	92	196 ¹	194 ²
		n = 3	n = 3	n = 6
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	26	28	25
	2 час	43	42	39
	4 час	65	67	64
	6 час	83	83	82
	8 час	92	94	92
	16 час	101	102	100
		104	103	102

¹ Максимальное усилие в тесте на твердость, таблетки не разрушились при максимальном усилии 196 Н.² Четыре из таблеток не разрушились при максимальном усилии 196 Н, одна таблетка разрушилась при разрушающем усилии 185 Н (среднее из образцов, n = 5, 194 Н).

Пример 16.

В примере 16 приготовили две разные таблетки препаратов с оксикодон HCl с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида. Один препарат в таблетке массой 234 мг (пример 16.1) с 60 мг оксикодон HCl и еще один препарат в таблетке массой 260 мг (пример 16.2) с 80 мг оксикодон по HCl. Препараты готовили из большей порции по сравнению с примером 15.

Композиции.

Ингредиент	Пример 16.1	Пример 16.2
	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	60	80
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox TM WSR- 301 LEO)	162.75	167.5
Стеарат магния	2.25	2.50
Общая масса внутренней таблетки (мг)	225	250
Общая масса порции	100 кг	100 кг
Покрyтие	мг/ед	мг/ед
Пленка Opatry	9	10
Общая масса таблетки (мг)	234	260
Масса порции для покрытия (кг)	94.122	93.530

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

1) оксикодон HCl и стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельные подходящие контейнеры;

2) загрузили смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. следующим образом: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301,

оксикодон гидрохлорид,

остальное полиэтиленоксид WSR 301;

3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;

4) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;

5) материалы со стадии 4 перемешивали 2 мин при отключенном интенсификаторе;

6) смесь со стадии 5 поместили в чистые сухие контейнеры из нержавеющей стали;

7) смесь со стадии 6 прессовали до заданной массы на прессе на 40 позиций при скорости 135000 т/ч с 3/8-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формой с усилием 16.5 кН для примера 16.1 и с силой 16.0 кН для примера 16.2. Отобрали образец внутренних таблеток;

8) таблетки со стадии 7 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat при 7 об/мин 94.122 кг (пример 16.1) и 93.530 кг (пример 16.2);

9) скорость вращения дражировочного котла поддерживали на уровне 7 об/мин и слой таблеток нагрели, установив температуру отходящего воздуха 72°C. Отверждение начинали (как описано в способе 2), как только температура на выходе достигала 72°C. Таблетки отверждали при заданной температуре на выходе в течение 15 мин. Температурный профиль отверждения в примерах 16.1 и 16.2 приведен в табл. 16.1.1 и 16.2.1;

10) скорость вращения дражировочного котла поддерживали на уровне 7 об/мин. Температуру на входе установили равной 25°C и слой таблеток охлаждали, пока температура на выходе не достигала 30°C;

11) слой таблеток нагрели, установив температуру на выходе 30-38°C. Нанесение пленки начинали сразу после достижения температуры на выходе примерно 40°C и продолжали, пока заданное увеличение массы не достигало 4%. Во время нанесения покрытия скорость котла поддерживали равной 7 об/мин;

12) после нанесения пленки скорость вращения дражировочного котла уменьшили до 1.5 об/мин и температуру на выходе установили равной 27°C, а поток воздуха поддерживали при текущих параметрах и систему охлаждали до температуры на выходе <30°C;

13) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Таблетки с покрытием тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной и стопорной пружиной, помещенной вверху корзины для уменьшения возможности прилипания таблеток к основанию стержня) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×250 мм, 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (рН 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Время выдержки образцов составляло 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 и 12.0 ч.

Неотвержденные таблетки взвесили, определили толщину и одновременно провели тест на твердость с помощью Key Checkweigher.

Размеры таблеток и результаты растворения приведены в табл. 16.1.2-16.2.2.

Таблица 16.1.1

Температурный профиль процесса отверждения в примере 16.1

Общее время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Темп. на входе (°C) ²	ИК-пирометр (°C) ³	Устан. темп. на выходе	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	34	32	65	24	Нач. нагрев.
5	-	82	54	65	49	
10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Нач. Отвержд.
26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	
37	16	80	77	72 - 25	73	Конец отв., хороший поток таблеток, слипания нет, нач. охл.
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Конец охл., без слипания во время охл., хороший поток таблеток

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура, определенная с помощью ИК-пирометра.⁴ Температура на выходе.

Таблица 16.1.2

		Пример 16.1	
		Неотверж (n = 70)	С покрыт.
Размеры таблеток	Масса (мг)	224.6	-
	Толщина (мм)	3.77	-
	Разруш. усилие (Кр)	5.7	-
			n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	24
	2 час	-	41
	4 час	-	67
	8 час	-	93
	12 час	-	99

Таблица 16.2.1

Температурный профиль процесса отверждения в примере 16.2

Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Темп. на входе (°C) ²	ИК-пирометр (°C) ³	Уст. темп. на выходе (°C)	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	26	22	20	23	
2	-	-	-	20 to 65	-	Нач. нагрев.
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13.5	-	90	-	66	66	
14.5	-	89	-	67	67	
16.5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	
21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Нач. отвержд.
24	2	90	81	70	75	
24.5	2.5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	
26	4	90	-	72	78	
27.5	5.5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Хороший поток без слипания
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	
37	15	81	76	72 to 25	72	Конец отв., хороший поток без слипания, нач. охл.
42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	Хороший поток без слипания
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Конец охл., нет слипания во время охл., хороший поток без слипания

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура, определенная с помощью ИК-пирометра.⁴ Температура на выходе.

Таблица 16.2.2

		Пример 16.2	
		Неотверж. (n = 60)	С покрывт.
Размеры таблеток	Масса (мг)	250.8	-
	Толщина (мм)	4.05	-
	Разруш. усилие (Кр)	6.8	-
			n = 6
Растворение (% высвобод.) SGF	1 час	-	22
	2 час	-	37
	4 час	-	62
	8 час	-	89
	12 час	-	97

Пример 17.

В примере 17 приготовили два препарата в таблетках с оксикодон HCl, содержащих 60 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида. Пример 17.1 - это тот же препарат, что представлен в примере 15.1. Второй препарат (пример 17.2) содержит 0.1% бутилированного гидрокситолуола. Каждый препарат в таблетках отверждали до заданной температуры на выходе 72 и 75°C в течение 15 мин, затем наносили покрытие и дополнительно отверждали при заданной температуре на выходе в течение 30 мин.

Композиции.

	Пример 17.1	Пример 17.2
Ингредиент	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	60	60
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR- 301 LEO)	162.75	162.525
Бутилированный гидрокситолуол (БНТ)	0	0.225
Стеарат магния	2.25	2.25
Общая масса внутренней таблетки	225	225
Общая масса порции	5 кг	10 кг
Покрытие	мг/ед	мг/ед
Пленка Opadry	9	9
Общая масса таблетки (мг)	234	234
Масса покрытия (кг)	2 кг при 72 °С	6 кг при 72 °С
	2 кг при 75 °С	2 кг при 75 °С

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 16 кварт загружали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид (пропущенный через сито 20 меш), остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;
- 5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый мешок (отметим: приготовлено две порции по 5 кг смеси для примера 17.2 для получения 10 кг таблеточной массы для прессования);
- 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями со скоростью 30000 т/ч с использованием 3/8-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы с усилием 12 кН в примере 17.1 и с усилием 12 и 18 кН в примере 17.2;
- 7) таблетки со стадии 6 поместили в 15-дюймовый (для порции 2 кг) или 24-дюймовый (для порции 6 кг) дражировочный котел Accela-Coat;
- 8) датчик температуры (проволочную термоду) помещали внутрь котла непосредственно выше слоя таблеток так, чтобы кончик датчика был рядом с движущимся слоем таблеток;
- 9) скорость вращения дражировочного котла устанавливали на уровне 7 или 10 об/мин и слой таблеток нагревали, доводя температуру на входе до такого значения, чтобы температура на выходе достигла заданного значения 72 или 75°C. Отверждение (как описано в способе 2) начиналось, как только температура на выходе достигала заданного значения. Таблетки отверждали в течение 15 мин. Скорость котла поддерживали на текущем уровне об/мин. Температурный профиль способов отверждения в примерах 17.1 и 17.2 представлен в табл. 17.1.1 и 17.2.1;
- 10) скорость вращения дражировочного котла поддерживали на том же уровне. Температуру на входе установили равной 20 или 22°C и слой таблеток охладил так, чтобы температура на выходе достигла примерно 30°C. Примечание: стеарат магния не использовали;
- 11) слой таблеток нагрели, установив температуру на входе 52-54°C. Нанесение пленки начинали сразу после того, как температура на выходе достигала примерно 39-42°C, и продолжали до тех пор, пока заданное увеличение массы не достигло 4%. Во время нанесения покрытия скорость вращения дражировочного котла увеличили до 15 или 20 об/мин;
- 12) после нанесения пленки скорость вращения дражировочного котла уменьшали до уровня, который был во время отверждения. Слой таблеток нагревали, установив температуру на входе такой, чтобы заданная температура на выходе составила 72 или 75°C. Отверждение начинали сразу (как описано в способе 2) по достижении заданного значения температуры на выходе. Температуру на входе установили такой, чтобы поддерживать заданную температуру на выходе. Таблетки с покрытием отверждали еще 30 мин. Скорость вращения дражировочного котла поддерживали при текущих об/мин. Температурный профиль дополнительного отверждения для примеров 17.1 и 17.2 представлен в табл. 17.1.1 и 17.2.1;
- 13) таблетки выгрузили.

Тестирование in vitro, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Внутренние таблетки (неотвержденные), отвержденные таблетки и отвержденные таблетки с покрытием тестировали in vitro на аппарате USP 1 (с корзиной и стопорной пружиной, помещенной наверху корзины для уменьшения возможности прилипания таблеток к основанию стержня) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×250 мм, 5 мкм с использо-

ванием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (рН 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 и 16.0 ч.

Для оценки устойчивости таблеток к разрушению неотвержденные таблетки подвергли тесту на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106.

Размеры таблеток и результаты растворения представлены в табл. 17.1.2-17.2.2.

Таблица 17.1.1

Отверждение при 72 °С в примере 17.1						
Общ. время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Темп. на входе (°С) ²	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	22-80	25.5	28.4	28.5	Нач. нагрев.
10	-	80	80.2	69.6	68.1	
19	0	80-78	80.0	73.2	72.0	Нач. отв.
24	5	78	77.9	73.2	73.0	
29	10	75	75.0	71.8	72.3	
34	15	75	75.0	72.3	72.0	Конец отв., нач. охл.
50	-	22	22.8	28.2	29.2	Конец охл., готов к нанес. покр.
Нанесли 4% пленки на таблетки после нач. нагрев.						
0	-	48-80	47.8	45.1	43.1	Нач. нагрев. для доп. отв.
5	-	80	80.0	68.7	64.9	
13	0	80-76	80.1	73.2	72.0	Нач. доп. отв.
28	15	75	74.9	72.0	72.4	Доп. отв. 15 мин
43	30	74-22	74.0	71.5	72.1	Доп. отв. 30 мин, нач. охл.
55	-	22	24.6	32.2	34	Конец охл., выгрузка
Отверждение при 75 °С в примере 17.1						
Температура						
Общ. время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°С) ²	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	Примечания
0	-	42-80	42.1	38.6	38.5	Нач. нагрев.
18	-	80-83	80.1	73.0	72.4	
21	0	82	81.5	75.1	75.0	Нач. отв.
26	5	77	76.6	73.5	74.7	
31	10	77.5	77.4	73.8	75.0	
36	15	77.5-22	77.6	74.1	75.2	Конец отв., нач. охл.
53	-	22	23.1	29.5	29.6	Конец охл., готовы к нанес. покр.
Нанесли 4% пленки на таблетки после нач. нагрев.						
0	-	48-83	48.1	44.4	41.5	Нач. нагрев. для доп. отв.
12	0	83	83.1	75.1	75.0	Нач. доп. отв.
27	15	78	78.11	74.4	75.4	Доп. отв. 15 мин.
42	30	76.5-22	76.5	73.9	74.9	Доп. отв. 30 мин, нач. охл.
56	-	22	23.9	30.3	30.0	Конец охл., выгрузка

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры.

⁴ Температура на выходе.

Таблица 17.1.2

Пример 17.1						
		Неотверж (n = 25)				
Размеры таблеток	Масса (мг)	225	-	-	-	-
	Толщина (мм)	3.86	-	-	-	-
	Разруш. усилие (Н)	75	-	-	-	-
				Пример 17.1 отв. при 72°С		Пример 17.1 отв. при 75°С
				Отв 15 мин	С покр	Отв 15 мин С покр
		n = 3		n = 3	n = 6	n = 3 n = 3
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	27	27	26	28	26
	2 час	44	42	41	44	42
	4 час	68	67	66	69	67
	6 час	83	83	84	85	83
	8 час	93	92	93	95	93
	12 час	99	100	100	100	98
16 час	100	102	102	102	99	

Таблица 17.2.1

Отверждение при 72 °С в примере 17.2						
Температура						Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°С) ²	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	80	34.8	33.8	32.1	Загруз. драж. котла 6 кг, нач. нагрев.
10	-	80	76.5	64.5	63.3	
20	-	80	80.1	71.1	69.9	
27.5	0	80	80.3	73.0	72.0	Нач. отв.
32.5	5	73.0	73.3	71.0	73.3	
37.5	10	72.5	72.7	70.2	71.8	
42.5	15	73.6-22	73.5	70.6	72.1	Конец отв., нач. охл.
61	-	22	22.7	30.1	30	Конец охл., готовы для нанес. покр.
Нанесли 4% пленки на таблетки после нач. нагрев.						
0	-	80-53	53	-	39.5	Нач. нагрев. для доп. отв.
15	-	80	79.9	72.3	69.7	
18	0	80	79.9	74.1	72.0	Нач. доп. отв.
33	15	73.5	73.4	70.9	72.3	Доп. отв. 15 мин.
48	30	73.5	73.5	71.4	72.5	Доп. отв. 30 мин., нач. охл.
64	-	23.0	23.9	-	30.0	Конец охл., выгрузка

Отверждение при 75°С в примере 17.2						
Температура						Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°С) ²	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	82	52.9	53	48.4	Загруз. котла 2 кг, нач. нагрев.
12	-	82	82.2	75.4	72.8	
16	-	82-85	72.6	70.0	69.7	
23.5	0	83-82	81.8	76.4	75.0	Нач. отв.
26.5	3	82-80	81.8	77.2	77.0	
32	8.5	78	80.1	76.8	77.1	

38.5	15	78	78	75.6	76.1	Конец отв., нач. охл.
53	-	20	32.4	30.0	32.1	Конец охл., готовы для нанес. покр.
Нанесли 4% пленки на таблетки после нач. нагревания						
0	-	53.5-83	53.7	-	46.5	Нач. нагрев. для доп. отв.
-	0	83	83	73.7	75	Нач. доп. отв.
-	15	78	77.9	74.3	75.9	Доп. отв. 15 мин
-	23	78	78	75.1	76.3	
-	30	78-22	78	75.1	76.4	Доп. отв. 30 мин, нач. охл.
-	-	22	23.6	31.0	32.1	Конец охл. (охл. 15 мин), выгрузка

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термомпары).⁴ Температура на выходе.

Таблица 17.2.2

		Пример 17.2					
		Неотвержд. внутренние таблетки (n = 5)					
		6		12		18	
		6		12		18	
Размеры таблеток	Усилие сжатия (кН)	6	12	18	12		
	Масса (мг)	226	227	227	226		
	Толщина (мм)	3.93	3.87	3.86	3.91		
	Разруш. усилие (Н)	43	71	83	72		
		Пример 17.2 отв. при 72 °C (порция 6 кг)			Пример 17.2 отв. при 75 °C (порция 2кг)		
		Отв. 15мин, с покр.			Неотв (внутр)	Отв 15 мин	С покр.
		6		12		18	
		6		12		18	
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Растворение (% высвобожд) SGF без пружины	1 час	25	23	23	26	27	24
	2 час	41	39	37	41	43	40
	4 час	65	64	59	64	66	64
	6 час	80	81	75	79	81	80
	8 час	90	91	86	88	91	90
	12 час	98	100	97	99	101	100
Растворение (% высвобожд) SGF без пружины	1 час		26	24			
	2 час		42	40			
	4 час		66	66			
	6 час		83	83			
	8 час		93	92			
	12 час		100	98			
	16 час		102	101			

Пример 18.

В примере 18 приготовили четыре разных препарата в таблетках массой 250 мг с оксикодон HCl, содержащих 80 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида. Два препарата (примеры 18.2 и 18.3) содержали 0.1% бутилированного гидрокситолуола. Один из препаратов (пример 18.4) содержал 0.5% бутилированного гидрокситолуола. Три препарата (примеры 18.1, 18.2 и 18.4) содержали 1% стеарата магния. Один из препаратов (пример 18.3) содержал 0.5% стеарата магния.

Композиции.

	Пример 18.1	Пример 18.2	Пример 18.3	Пример 18.4
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)	80 (32%)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 400000; Polyox™ WSR- 301)	167.5 (67%)	167.25 (66.9%)	166.25 (67.4%)	166.25 (66.5%)
Бутилированный гидрокситолуол (ВНТ)	0	0.25 (0.1%)	0.25 (0.1%)	1.25 (0.5%)
Стеарат магния	2.5 (1%)	2.5 (1%)	1.25 (0.5%)	2.5 (1%)
Общая масса внутренней таблетки (мг)	250	250	250	250
Общая масса порции (кг)	5 и 6.3	5	5	5
Покрывтне	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Пленка Opadry	не анал.	7.5	10	не анал.
Общая масса таблетки (мг)	не анал.	257.5	260	не анал.
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	не анал.	1.975	2.0	не анал.

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 16 кварт загрузали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, ВНТ (если нужно), остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 10 мин (пример 18.1, порция 6.3 кг), 6 мин (пример 18.2) или 5 мин (пример 18.1, порция 5 кг, примеры 18.3 и 18.4) при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;

5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый пакет;

6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями. Параметры прессования приведены в табл. 18.1-18.4;

7) таблетки со стадии 6 загрузили в 18-дюймовый дражировочный котел при загрузке 1.5 кг (пример 18.1 отверждение при 72°C), 2.0 кг (пример 18.1 отверждение при 75 и 78°C), 1.975 кг (пример 18.2 отверждение при 72 и 75°C), 2.0 кг (пример 18.3), 2.0 кг (пример 18.4 отверждение при 72 и 75°C);

8) датчик температуры (проволочную термопару) помещали внутрь дражировочного котла непосредственно выше слоя таблеток так, чтобы конец датчика находился рядом с движущимся слоем таблеток;

9) в примерах 18.1-18.4 слой таблеток нагревали, доводя температуру на входе до такого значения, чтобы температура на выходе достигла заданного значения 72, 75 или 78°C. Отверждение начинали (как описано в способе 2) как только температура на выходе достигала заданного значения. По достижении заданной температуры на выходе температуру на входе устанавливали, если нужно, такой, чтобы поддерживать заданную температуру на выходе. Таблетки отверждали в течение 15-90 мин. После отверждения слой таблеток охлаждали. Температурный профиль способов отверждения в примерах 18.1-18.4 представлен в табл. 18.1.1-18.4.1;

10) после охлаждения слой таблеток нагрели, установив температуру на входе 53°C (примеры 18.2 и 18.3, в примерах 18.1 и 18.4 пленку не наносили). Нанесение пленки начинали сразу после того, как температура на выходе достигала примерно 40°C, и продолжали до тех пор, пока заданное увеличение массы не достигало 3% (пример 18.2) и 4% (пример 18.3);

11) после нанесения пленки (пример 18.2) слой таблеток нагревали, установив температуру на входе такой, чтобы была достигнута заданная температура на выходе (72°C для одной порции и 75°C для другой). Отверждение начинали сразу (как описано в способе 2) по достижении заданного значения температуры на выходе. По достижении заданной температуры на выходе температуру на входе устанавливали, если нужно, такой, чтобы поддерживать заданную температуру на выходе. Таблетки с пленочным покрытием отверждали еще 30 мин. После дополнительного отверждения слой таблеток охлаждали. Температурный профиль способа отверждения в примере 18.2 представлен в табл. 18.2.1;

12) скорость вращения дражировочного котла уменьшили и температуру на входе установили равной 22°C. Систему охладили до температуры на выходе 30°C;

13) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Внутренние таблетки (неотвержденные), отвержденные таблетки и отвержденные таблетки с покрытием тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (некоторые тесты проводили с корзиной и стопорной пружиной, помещенной наверху корзины для уменьшения прилипания таблеток к основанию стержня) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×250 мм, 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (рН 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 и 12.0 ч.

Для оценки устойчивости таблеток к разрушению неотвержденные таблетки подвергали тесту на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106.

Таблетки из примера 18.4 (отвержденные при 72 и 75°C соответственно) тестировали на стабильность путем хранения их в 6 мерных бутылках в разных условиях хранения (25°C/60% относительной влажности или 40°C/75% относительной влажности или 50°C) в течение определенного периода времени и затем тестировали *in vitro*, как описано выше. Моменты времени во время хранения включали начальный образец (т.е. до хранения), две недели и один месяц, моменты времени для образцов в ходе растворения включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 и 12.0 ч.

Размеры таблеток и результаты растворения представлены в табл. 18.2.2-18.4.2.

Таблица 18.1.1

Отверждение при 72 °С в примере 18.1						
Общ. время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе (°С)	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	23-80	24.8	28.4	28.9	Загруз. котла 1.5 кг, нач. нагрев.
10	-	80	76.4	65.5	65.2	
15	-	80	79.9	70.8	70.3	
20	0	80-78	80.0	72.3	72.0	Нач. отв.
25	5	78-75	76.6	71.9	72.9	
35	15	75	75	71.4	72.0	Образец
40	20	75	75.1	71.7	72.5	
50	30	75	74.9	72.0	72.7	Образец
60	40	74	73.9	71.4	72.2	
65	45	74	74	71.5	72.1	Образец
80	60	74	74	71.2	71.8	Образец
95	75	74	73.9	71.7	72.3	Образец
110	90	74-22	74	71.7	72.3	Конец отв., отбор обр., добав. 0.3 г стеарата магния, нач. охл.
129	-	22	23.1	27.4	26.9	Конец охл., нет прилипания во время охл., выгрузка

Отверждение при 75 °С в примере 18.1						
Общ. время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	23-85	24.1	25.0	24.9	Загруз. котла 2.0 кг, нач. нагрев.
10	-	85	79.6	67.4	66.5	
15	-	85	85	73.8	72.3	
19	0	85-82	85.1	76.2	75	Нач. отв.
22	3	82-80	80.5	75.3	76.2	
29	10	78	78	74.2	75.1	

34	15	78	78.2	73.6	75.1	Образец
49	30	78	77.8	74.5	75.5	Образец
59	40	77.5	77.6	74.66	75.4	
64	45	77.5	77.6	74.8	75.4	Образец
79	60	77.5	77.6	74.6	75.1	Образец
94	75	77.5	77.5	74.5	75.1	Образец, слабое слипание
109	90	77.5	77.6	75.0	75.6	Конец отв., отбор обр., нач. охл.
116	-	22	30.6	42.6	46.7	Слабое прилипание к стенке
122	-	22	25	-	33.5	Конец охлад.

Отверждение при 78 °С в примере 18.1						
Общ. время отв. (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°С) ²	Датчик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	82	35	37.6	35.9	Загруз. котла 2 кг, нач. нагрев.
7	-	85	84.9	71.3	69.8	
14	-	85	84.9	75.9	75.0	
17.5	0	85-83	85.1	77.4	78.0	Нач. отв.
22.5	5	83	83.2	77.5	78.6	
32.5	15	82	81.9	76.9	78.4	Образец
47.5	30	81	80.9	77.4	78.3	Образец
57.5	40	80.5	80.6	77.5	78.1	
62.5	45	80.5	80.7	77.4	78.2	Образец
69.5	52	80.5	80.4	77.5	78.2	Слабое слипание
77.5	60	80.5	80.6	77.6	78.3	Образец, слипание
87.5	70	-	-	-	-	Добав. 0.3 г стеарата магния
92.5	75	80.0	79.8	77.1	78.1	Образец, слип. продолж., краткое улучш. потока табл. со стеаратом магния
107.5	90	80.0	79.9	77.5	78.0	Образец, нач. охл.

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термомпары).⁴ Температура на выходе.

Таблица 18.1.2

		Пример 18.1 (порция 6.3кг)		
		Неотв. внутр. табл.		
		n = 12		
	Усилие сжатия (кН)	15		
Размеры таблеток	Масса (мг)	250		
	Толщина (мм)	4.08		
	Разруш. усилие (Н)	87		
		Пример 18.1 отв. при 72°C		
		uncoated	Отв. 15 мин	Отв. 60 мин
		n = 3	n = 3	n = 2
Растворение (% высвобожд) SGF без пружины	1 час	25	26	25
	2 час	40	40	40
	4 час	66	64	62
	8 час	95	89	91
	12 час	102	97	92

		Пример 18.1 (порция 5.0 кг)			
		Неотвержд. внутр. таблетки			
		n=25			
	Усилие сжатия (кН)	15			
Размеры таблеток	Масса (мг)	253			
	Толщина (мм)	4.13			
	Разруш. усилие (Н)	92			
		неотв.	Пример 18.1 отв. при 75 °C		Пример 18.1 отв. при 78 °C
		n = 3	Отв. 15 мин	Отв. 60 мин	Отв. 30 мин
		n = 3	n = 3	n = 3	n = 3
Растворение (% высвобожд) SGF без пружины	1 час	26	26	26	26
	2 час	40	41	42	41
	4 час	63	67	68	66
	8 час	90	94	94	93
	12 час	101	101	100	101

Таблица 18.2.1

Отверждение при 72°C в примере 18.2						
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	42-80	41.9	37.4	37.8	Загруз. котла 1.975 кг, нач. нагрева
10	-	80	80.0	68.0	68.6	
18	0	80	80.1	71.6	72.0	Нач. отв.
28	10	75	74.5	70.7	72.4	
33	15	75-22	75.0	71.1	72.3	Конец отв., нач. охл.
47.5	-	22	22.5	30.4	30.0	Конец охл., образец, готовы к нанес. покр.
Нанесли 3% пленки на таблетки сразу после нач. нагрева						
0	-	50-80	50	48.0	43.0	Нач. нагрев. для доп. отв.
12	0	80-77	80.0	72.1	72.0	Нач. доп. отв.
27	15	75	74.9	71.0	72.4	Образец 15 мин доп. отв.
42	30	74-22	73.9	70.7	72.1	Образец 30 мин доп. отв., нач. охл.
61	-	22	-	-	30	Конец охл., выгрузка, образец

Отверждение при 75°C в примере 18.2						
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе (°C)	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	42 to 82	41.8	39.7	40.1	Загруз. котла 1.975 кг, нач. нагрева
13	-	82	82	73.0	72.2	
18	0	82 to 80	81.9	75.2	75.0	Нач. отв.
33	15	78 to 22	77.8	74.2	75.4	Конец отв., нач. охл., слипания нет
49	-	22	22.5	28.8	29.5	Конец охл., образец, готовы к нанес. покр.
Нанесли 3% пленки на таблетки сразу после нач. нагрева						
0	-	48 to 83	48.0	44.5	41.5	Нач. нагрев. для доп. отв.
13	0	83	83.3	75.6	75.4	Нач. доп. отв.
28	15	78	78.0	74.6	75.4	Образец доп. отв. 15 мин
44.5	31.5	77.5 to 22	77.4	74.4	75.4	Образец доп. отв. 30 мин, нач. охл.
58.5	-	22	24.2	-	30	Конец охл., выгрузка, образец

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термопары).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 18.2.2

Пример 18.2							
Неотвержд. внутр. таблетки							
		n= 10		n= 10		n=1 0	
Размеры таблеток	Размер формы, кругл. (дюйм)	3/8		3/8		13/32	
	Усилие сжатия (кН)	8		15		15	
	Масса (мг)	253		253		252	
	Толщина (мм)	4.24		4.21		3.77	
	Разруш. усилие (Н)	50		68		55	
Пример 18.2 отвержд. при 72 °С							
		8		15		15	
		Отв. 1 мин, с покр.		Отв. 15 мин, с покр.		Отв. 15 мин с покр.	
		n = 3		n = 6		n = 3	
		n = 6		n = 3		n = 6	
		n = 3		n = 6		n = 3	
		n = 6		n = 3		n = 6	
		n = 3		n = 6		n = 3	
		n = 6		n = 3		n = 6	
Корзина для раствор. *		без пруж.		с пруж.		без пруж.	
		с пруж.		без пруж.		с пруж.	
Растворение ¹ (% высвобожд.) SGF		1 час		22 (4.9)		23 (6.5)	
		2 час		36 (6.1)		38 (5.4)	
		4 час		58 (5.8)		63 (2.3)	
		6 час		75 (4.9)		80 (1.2)	
		8 час		87 (4.1)		90 (1.2)	
		12 час		96 (1.9)		99 (0.8)	
		16 час		-		100 (1.4)	
		97 (1.2)		98 (1.6)		97 (1.1)	
		-		101 (2.8)		-	

* Некоторые тесты включали использование стопорной пружины, помещенной наверху корзины, для уменьшения возможности прилипания таблеток к основанию стержня.

¹ Значения в скобках показывают относительные стандартные отклонения.

Таблица 18.3.1

Отверждение при 72 °С в примере 18.3						
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Температура				Примечания
		Уст. темп. на входе	Реал. на входе (°С) ²	Дат- чик (°С) ³	Темп. на выходе (°С) ⁴	
0	-	22 to 80	25.1	29.4	30.1	Загруз. драж. котла 2.0 кг, нач. нагрев.
10	-	80	80.2	68.3	68.0	
19	0	80	80.0	71.8	72.0	Нач. отв.
24	5	76	75.7	71.2	72.5	
29	10	76-75	76.0	71.3	72.7	
34	15	75-22	74.9	70.7	72.2	Конец отв., нач. охлажд.
49	-	22	22.9	29.1	29.7	Конец охлажд.

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термопары).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 18.3.2

		Пример 18.3		
		Неотвержд. внутренние таблетки		
Размеры таблеток	Форма	Кругл. 3/8 дюйм		Овал. 0.600 x 0.270 дюйм
	Усили сжатия (кН)	15 n = 5		10 - 11 n = 5
	Масса (мг)	250		250
	Толщина (мм)	4.20		3.80 - 3.84
	Разруш. усилие (Н)	83 - 110		71 - 76
		Пример 18.3 отв. 72°C		
		Отв. 1 мин, с покр.		Отв. 15 мин с покр.
		Кругл. 3/8 дюйм		Овал. 0.600 x 0.270 дюйм
		n = 6		n = 6
		Корзина для раствор.*	Без пружины	С пружин.
Растворение ¹ (% высвобожд) SGF	1 час	23 (7.0)	23 (4.9)	24 (7.2)
	2 час	37 (6.2)	38 (3.4)	40 (6.0)
	4 час	59 (4.6)	61 (1.9)	64 (5.0)
	6 час	75 (3.5)	79 (1.5)	81 (2.8)
	8 час	87 (2.7)	89 (2.1)	91 (2.0)
		12 час	98 (2.6)	98 (2.6)
			98 (2.6)	98 (1.6)

* Некоторые тесты включали использование стопорной пружины, помещенной наверху корзины, для уменьшения возможности прилипания таблеток к основанию стержня.

¹ Значения в скобках показывают относительные стандартные отклонения.

Таблица 18.4.1

Отверждение при 72 °С в примере 18.4						
		Температура				Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	82	35.6	37.3	36.3	Загруз. котла 2.0 кг, нач. нагрев.
8	-	82	82	69.8	68.8	
13.5	0	82	82	72.6	72.0	Нач. отв.
18.5	5	80-79	79.6	72.0	73.5	
23.5	10	76	75.9	71.4	73.0	
28.5	15	75	75	70.9	72.4	Образец
38.5	25	75	74.9	70.9	72.5	
43.5	30	75	75	71.1	72.6	Образец
51.5	38	75	75.1	71.4	72.7	
58.5	45	75	75	71.4	72.8	Образец
68.5	55	75	75.2	71.6	73.0	
73.5	60	75	75	71.5	73	Конец отв., образец, нач. охл.
78.5	-	23	37.4	48	52.2	Продолж. охл.

Отверждение при 75 °С в примере 18.4						
		Температура				Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	85	26.1	31.0	29.1	Загруз. котла 2.0 кг, нач. нагрев.
5	-	82	73.8	61.9	61.1	
11	-	82	79.9	69.3	68.3	
17.5	0	85	85	76.2	75	Нач. отв.
27.5	10	78	77.8	74.4	76.1	
32.5	15	78	77.9	74.5	75.9	Образец
39.5	22	77.55	77.4	74.1	75.6	
47.5	30	77.5	77.4	74.2	75.6	Образец
55.5	38	77	76.9	74.0	75.4	
62.5	45	77	77	73.9	75.3	Образец
69.5	52	77	77.2	73.8	75.3	
77.5	60	77	77.0	73.7	75.3	Конец отв., образец, нач. охл.

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термопары).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 18.4.2

		Пример 18.4				
		Неотв. внутри таблетки				
		n=25				
Размеры таблеток	Усилие сжатия (кН)	15				
	Масса (мг)	254				
	Толщина (мм)	4.15				
	Разруш. усилие (Н)	85				
				Пример 18.4 отв. при 72 °С		
				Пример 18.4 отв. при 75 °С		
		неотв. n = 3	отв. 15 мин n = 3	отв. 60 мин n = 3	отв. 15 мин n = 3	отв. 60 мин n = 3
Растворение (% высвобод) SGF без пружины	1 час	26	26	26	26	25
	2 час	41	41	41	42	40
	4 час	63	64	65	65	64
	8 час	89	89	94	91	89
	12 час	98	99	100	100	99

		Пример 18.4, таб. 2 недели отв. 15 мин при 72 °С			
		нач. n = 3	25 / 60 ¹ n = 4	40 / 75 ¹ n = 4	50 °С n = 4
Растворение (% высвобод) SGF	1 час	26	26	26	27
	2 час	41	40	41	42
	4 час	64	62	63	65
	6 час	-	-	-	-
	8 час	89	88	90	92
	12 час	99	99	99	102

		Пример 18.4, таб. 2 недели Отв 15 мин при 75 °С			
		нач. n = 3	25 / 60 ¹ n = 4	40 / 75 ¹ n = 4	50 °С n = 4
Растворение (% высвобод) SGF без пружины	1 час	26	25	26	25
	2 час	42	39	41	40
	4 час	65	60	64	63
	6 час	-	-	-	-
	8 час	91	84	90	91
	12 час	100	95	99	99

		Пример 18.4 таб. 1 мес. Отв 15 мин при 72 °С			
		нач. n = 3	25 / 60 ¹ n = 4	40 / 75 ¹ n = 4	50 °С n = 3
Растворение (% высвобод) SGF без пружины	1 час	26	26	26	26
	2 час	41	41	40	41
	4 час	64	63	63	66
	6 час	-	79	79	83
	8 час	89	89	91	93
	12 час	99	98	99	101

¹ В условиях хранения, т.е. 25°C/60% отн. влажн. или 40°C/75% отн. влажн.

Пример 19.

В примере 19 приготовили два разных препарата в таблетках массой 250 мг с оксикодон HCl, содержащие 80 мг оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида. Один из препаратов (пример 19.1) содержал полиэтиленоксид N60K, а другой препарат (пример 19.2) полиэтиленоксид N12K.

Композиции.

	Пример 19.1	Пример 19.2
Ингредиент	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	80 (32%)	80 (32%)
Полиэтиленоксид (MW: примерно 2000000; Polyox™ WSR-N60K)	168.75 (67.5%)	0
Полиэтиленоксид (MW: примерно 1000000; Polyox™ WSR-N12K)	0	168.75 (67.5%)
Стеарат магния	1.25 (0.5%)	1.25 (0.5%)
Общая масса внутренней таблетки (мг)	250	250
Общая масса порции (кг)	2.0	2.0
Покрытие	мг/ед	мг/ед
Пленка Opadry	10	10
Общая масса таблетки (мг)	260	260
Масса порции для нанесения (кг)	1.4	1.4

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 8 кварт загружали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида, оксикодон гидрохлорид, остальное полиэтиленоксид.
- Примечание: полиэтиленоксид просеяли через сито 20 меш, оставшийся материал не использовали;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;
- 5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый мешок;
- 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями при скорости 30000 т/ч с использованием 3/8-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штампочной пресс-формы. Параметры прессования приведены в табл. 19.1 и 19.2;
- 7) таблетки со стадии 6 поместили в 18-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab;
- 8) датчик температуры (проволочная термопара) помещали внутрь дражировочного котла непосредственно выше слоя таблеток так, что конец датчика был рядом с движущимся слоем таблеток;
- 9) слой таблеток нагревали, доводя температуру на входе до такого значения, чтобы температура на выходе достигала заданного значения 72°C. Отверждение начинали (как описано в способе 2) как только температура на выходе достигала заданного значения. По достижении заданной температуры на выходе температуру на входе устанавливали при необходимости такой, чтобы поддерживать заданную температуру на выходе. Таблетки отверждали в течение 15 мин. После отверждения температуру на входе устанавливали равной 22°C и слой таблеток охлаждали. Температурный профиль отверждения в примерах 19.1 и 19.2 представлен в табл. 19.1.1 и 19.2.1;
- 10) после охлаждения слой таблеток нагрели, установив температуру на входе 53°C. Нанесение пленки начинали сразу после того, как температура на выходе достигала примерно 41°C, и продолжали до тех пор, пока заданное увеличение массы не достигало 4%;
- 11) после нанесения пленки слой таблеток охлаждали, установив температуру на входе 22°C. Слой таблеток охлаждали так, чтобы была достигнута заданная температура на выходе 30°C или ниже;
- 12) таблетки выгружали.

Тестирование *in vitro*, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Внутренние таблетки (неотвержденные), отвержденные таблетки и отвержденные таблетки с покрытием тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной и стопорной пружиной, помещенной наверху корзины для уменьшения возможности прилипания таблеток к основанию стержня) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×250 мм, 5 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 12.0 и 16.0 ч.

Для оценки устойчивости таблеток к разрушению неотвержденные таблетки подвергали тесту на разрушающее усилие с приложением максимального усилия 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106.

Размеры таблеток и результаты растворения представлены в табл. 19.1.2 и 19.2.2.

Таблица 19.1.1

Пример 19.1 (PEO N60 K)						
Температура						Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	22-80	25.3	26.4	26.9	Загруз. котла 1.4 кг, нач. нагрев.
21	0	80	79.9	70.0 *	72.0	Нач. отв.
31	10	75.5	75.5	69.1 *	72.2	Хорош. поток табл., нет слипания
36	15	75.5-22	75.4	69.5 *	72.4	Конец отв., нач. охл.
50	-	22	22.6	27.5	30.0	Конец охл., образец

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термомпары).

⁴ Температура на выходе.

* Низкая температура по сравнению с температурой на выходе. В примере 19.2 заменяли батарею перед началом обработки.

Таблица 19.1.2

Пример 19.1 (PEO N60K)				
Неотвержд. внутр. таблетки				
		n=15		
Размеры таблеток	Усилие сжатия (кН)	15		
	Масса (мг)	252		
	Толщина (мм)	4.12		
	Разруш. усилие (Н)	112		
Пример 19.1 отвержд. при 72 °C				
		неотвержд. n = 3	отв 15 мин n = 3	Отв / с покр n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF корзина с пружиной	1 час	25 (2.3)	25 (2.1)	25 (3.7)
	2 час	40 (1.8)	40 (1.3)	40 (3.8)
	4 час	67 (0.7)	66 (1.5)	65 (1.4)
	6 час	85 (1.0)	86 (3.9)	84 (1.0)
	8 час	97 (0.8)	98 (1.8)	95 (0.7)
	12 час	101 (1.2)	103 (1.2)	102 (0.8)
	16 час	102 (0.7)	103 (2.0)	103 (1.1)

Таблица 19.2.1

Пример 19.2 (PEO N12K)						
Температура						Примечания
Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Уст. темп. на входе	Реал. темп. на входе (°C) ²	Датчик (°C) ³	Темп. на выходе (°C) ⁴	
0	-	22 to 80	27.0	31.4	30.9	Загруз. котла 1.4 кг; нач. нагрев
19.5	0	80	80.1	71.5	72.0	Нач. отв.
24.5	5	77	76.7	71.0	72.8	
29.5	10	75	75.0	70.3	72.0	Хорош. поток табл., слипания нет
34.5	15	75 to 22	75.1	70.4	72.0	Конец отв., нач. охл.
49	-	22	22.4	30.0	30.0	Конец охл., образец

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура, определенная с помощью датчика температуры (проволочной термомпары).

⁴ Температура на выходе.

Таблица 19.2.2

		Пример 19.1 (РЕО N12К)		
		Неотвержд. внутр. таблетки		
		n=15		
Размеры таблеток	Усилие сжатия (кН)	15		
	Масса (мг)	257		
	Толщина (мм)	4.17		
	Разруш. усилие (Н)	107		
		Пример 19.2 отвержд. при 72 °С		
		неотвержд.	Отв 15 мин	Отв / с покр
		n = 3	n = 3	n = 6
Растворение (% высвобожд) SGF корзина с пружинной	1 час	277 (7.6)	25 (1.0)	26 (4.0)
	2 час	44 (4.9)	42 (0.6)	43 (3.7)
	4 час	72 (2.5)	70 (0.6)	71 (1.8)
	6 час	92 (1.1)	92 (0.6)	91 (1.2)
	8 час	102 (0.9)	101 (1.1)	100 (1.4)
	12 час	102 (1.1)	101 (0.9)	101 (1.3)
	16 час	103 (0.3)	103 (1.3)	102 (1.1)

Пример 20. Тест на вдавливание.

Для количественного определения прочности таблеток в примере 20 таблетки из примеров 13.1-13.5, 14.1-14.5, 16.1, 16.2, 17.1 и 18.2 тестировали на вдавливание с помощью текстурного анализатора.

Тесты на вдавливание проводили на текстурном анализаторе ТА-ХТ2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583), снабженном зондом из 1/8-дюймовых шариков ТА-8А из нержавеющей стали. Зонд устанавливали на высоте 6 мм над наковальней из нержавеющей стали со слегка вогнутой поверхностью. Таблетки помещали на наковальню прямо под пробой. Каждый тип таблеток тестировали не менее одного раза. Приведены значения от одного определения. Тестирование, проведенное на одном и том же типе таблеток, приводило к близким результатам, если таблетка и зонд не были разрегулированы. В таком случае после визуального осмотра тестируемой таблетки данные не использовали.

В тестах на вдавливание использовали следующие параметры:

скорость перед тестом	0.5 мм/с,
скорость тестового движения зонда	0.5 мм/с,
автоматическое пусковое усилие	10 г,
скорость после теста	1.0 мм/с,
глубина вдавливания	3.0 мм.

Результаты представлены в табл. 20.1-20.3 и на фиг. 20-33.

Таблица 20.1

Усилие до растрескивания, "глубина проникновения до растрескивания" и величины нагрузки

	Данные теста на вдавливание			
	Усилие до растреск. (Н)	Максим. усилие (Н) ⁶	Глубина (мм) ⁷	Нагрузка (Дж) ⁸
Пример 13.1 ¹	-	189	3.00	0.284
Пример 13.2 ¹	-	188	3.00	0.282
Пример 13.3 ¹	191	-	2.91	0.278
Пример 13.4 ¹	132	-	1.81	0.119
Пример 13.5 ¹	167	-	1.82	0.152
Пример 17.1 ²	> 250 ⁵	-	> 2.0	> 0.250
Пример 18.2 ²	194	-	1.80	0.175
Пример 14.1 ³	213	-	2.52	0.268
Пример 14.2 ³	196	-	2.27	0.222
Пример 14.3 ³	161	-	1.90	0.153
Пример 14.4 ³	137	-	1.51	0.103
Пример 14.5 ³	134	-	1.39	0.093
Пример 16.1 ⁴	227	-	2.23	0.253
Пример 16.2 ⁴	224	-	2.17	0.243

¹ Тест на вдавливание проводили с таблетками, отвержденными в течение 30 мин, без покрытия (время отверждения определяли по способу 4, отверждение начинали по достижении температуры датчика 70°C, см. пример 13).

² Тест на вдавливание проводили с таблетками, отвержденными при 72°C в течение 15 мин, с покрытием (время отверждения определяли по способу 2, отверждение начинали по достижении температуры воздуха на выходе 72°C, см. примеры 17 и 18).

³ Тест на вдавливание проводили с таблетками, отвержденными в течение 1 ч, с покрытием (время отверждения определяли по способу 1, отверждение начинали по достижении температуры воздуха на входе 7°C, см. пример 14).

⁴ Тест на вдавливание проводили с таблетками, отвержденными в течение 15 мин, с покрытием (время отверждения определяли по способу 2, отверждение начинали по достижении температуры воздуха на выходе 72°C, см. пример 16).

⁵ Пиковое усилие было за пределами детектирования.

⁶ В тестах на вдавливание, когда таблетки не разрушались в указанных выше условиях тестирования, максимальное усилие на глубине проникновения 3.0 мм дано вместо усилия до растрескивания.

⁷ Примерное значение "глубины проникновения до растрескивания".

⁸ Рассчитано по уравнению: нагрузка = 1/2 усилие [Н] × расстояние [м].

Таблица 20.2

Выбранные величины усилия при углублении зонда на 1 мм

Глубина (мм)	Усилие (Н)						
	Прим. 13.1	Прим. 13.2	Прим. 13.3	Прим. 13.4	Прим. 13.5	Прим. 17.1	Прим. 18.2
0.0	0.18	0.18	0.15	0.17	0.24	0.14	0.35
0.1	3.54	4.86	3.67	4.38	5.35	6.12	6.88
0.2	8.76	10.56	9.95	10.29	12.37	15.13	15.51
0.3	15.49	16.97	16.85	17.62	22.22	25.57	25.33
0.4	22.85	24.19	23.81	25.44	32.98	35.86	35.21
0.5	30.43	31.59	30.81	33.42	43.85	46.10	45.25
0.6	37.80	38.82	38.42	41.49	55.41	56.87	55.60
0.7	45.61	46.10	46.61	49.73	67.02	67.69	66.85
0.8	53.30	53.08	54.53	58.37	78.43	78.71	78.24
0.9	60.67	60.25	62.38	67.00	89.60	90.74	89.60
1.0	68.02	67.55	70.89	75.45	100.38	103.18	101.69
1.1	75.29	74.67	80.12	83.75	110.46	116.10	114.50
1.2	82.81	81.40	89.03	91.14	119.87	129.90	127.13
1.3	90.04	88.23	97.49	98.35	129.16	144.28	139.46
1.4	96.85	95.21	105.89	105.88	138.29	158.94	151.41
1.5	103.92	101.84	114.37	112.94	146.76	173.41	162.88
1.6	111.30	108.30	122.31	119.59	154.61	188.13	173.95
1.7	118.27	115.16	129.99	125.85	161.87	202.39	184.52
1.8	125.02	121.81	136.94	131.63	167.65	216.08	193.31
1.9	131.71	128.37	143.45	137.30	165.05	229.06	190.80
2.0	138.09	134.64	149.56	142.86	163.03	241.23	191.16
2.1	144.38	140.46	155.52	148.05	165.82	250.17 ¹	192.11
2.2	150.54	146.46	160.93	153.34	168.86	-	191.84
2.3	156.18	152.31	166.39	158.55	171.13	-	189.31
2.4	161.57	157.73	171.41	163.52	172.21	-	185.17
2.5	166.80	163.24	176.29	168.34	171.66	-	179.55
2.6	171.67	168.53	180.67	172.34	169.90	-	173.09
2.7	176.24	173.45	184.52	175.57	167.51	-	166.68
2.8	180.39	178.37	187.79	177.84	164.67	-	158.70
2.9	184.61	183.24	190.54	180.35	161.12	-	148.39
3.0	188.65	187.97	192.92	182.88	156.21	-	137.65

¹ Усилие на глубине 2.0825 мм.

Таблица 20.3

Выбранные величины усилия при углублении зонда на 1 мм

Глубина (мм)	Усилие (Н)						
	Прим. 14.1	Прим. 14.2	Прим. 14.3	Прим. 14.4	Прим. 14.5	Прим. 16.1	Прим. 16.2
0.0	0.33	0.27	0.33	0.31	0.41	0.27	0.26
0.1	6.06	6.03	6.55	6.61	5.78	6.22	7.25
0.2	13.81	13.05	13.65	15.53	13.51	13.88	15.52
0.3	22.48	21.42	21.55	24.82	21.87	23.31	25.11
0.4	31.41	29.68	29.51	34.09	31.12	33.72	35.29
0.5	40.00	37.79	37.99	43.44	41.26	43.82	45.31
0.6	48.85	46.69	47.69	52.78	52.22	54.19	55.47
0.7	57.85	55.26	57.19	62.09	63.53	64.60	66.58
0.8	66.76	64.45	66.87	71.64	74.72	75.69	78.37
0.9	75.69	73.68	76.43	81.47	85.73	87.70	90.38
1.0	84.63	83.33	86.31	91.14	96.72	99.88	103.07
1.1	94.04	92.81	95.86	100.28	107.27	112.14	116.67
1.2	103.45	101.93	105.14	109.77	118.11	124.54	130.10
1.3	112.69	111.76	115.04	119.97	128.22	137.12	143.13
1.4	122.63	122.04	125.05	129.55	133.77	149.34	155.78
1.5	132.50	132.04	134.14	137.20	134.95	161.51	168.25
1.6	141.98	141.82	142.58	135.04	139.81	173.01	180.44
1.7	151.21	150.82	150.69	139.12	144.84	184.28	192.28
1.8	160.27	159.44	157.82	143.60	148.83	194.58	203.45
1.9	169.02	168.09	161.72	146.81	151.39	204.27	212.71
2.0	177.84	176.40	162.87	148.59	152.52	213.25	218.71
2.1	186.18	184.67	165.88	149.32	152.56	221.06	223.17
2.2	194.39	192.38	169.78	149.19	151.29	226.97	224.84
2.3	202.16	196.66	173.59	148.16	147.83	219.64	226.60
2.4	208.46	199.43	176.38	146.05	141.54	210.57	228.33
2.5	212.94	202.98	178.44	142.81	134.06	203.85	228.97
2.6	213.83	206.77	179.87	137.70	124.24	197.33	228.49
2.7	216.58	209.46	181.13	131.34	109.53	189.49	227.40
2.8	219.71	211.32	182.02	123.72	88.60	181.26	225.10
2.9	222.51	211.01	181.70	114.09	20.86	174.45	222.87
3.0	224.59	208.85	179.91	102.93	0.16	168.70	220.36

Пример 21. Тест на вдавливание.

Для количественного определения прочности таблеток в примере 21 тестировали на вдавливание таблетки, соответствующие примерам 16.1 (60 мг оксикодон HCl) и 16.2 (80 мг оксикодон HCl), и коммерческих препаратов Охусонтин™ 60 мг и Охусонтин™ 80 мг с помощью анализатора текстуры.

Тесты на вдавливание проводили, как описано в примере 20.
Результаты представлены в табл. 21 и на фиг. 34 и 35.

Таблица 21

Выбранные величины усилий при углублении зонда на 1 мм

Глубина (мм)	Усилие (Н)			
	Прим. 16.1	Охусопип™ 60 мг	Прим. 16.2	Охусопип™ 80 мг
0.0	0.27	0.42	0.26	0.42
0.1	6.22	14.14	7.25	14.21
0.2	13.88	30.39	15.52	29.75
0.3	23.31	46.53	25.11	44.30
0.4	33.72	61.94	35.29	59.46
0.5	43.82	78.14	45.31	75.33
0.6	54.19	13.58	55.47	91.91
0.7	64.60	0.30	66.58	108.71
0.8	75.69	0.09	78.37	1.48
0.9	87.70	0.00	90.38	1.52
1.0	99.88	0.01	103.07	1.17
1.1	112.14	0.01	116.67	1.31
1.2	124.54	0.00	130.10	3.61
1.3	137.12	0.01	143.13	7.85
1.4	149.34	0.00	155.78	3.49
1.5	161.51	0.00	168.25	0.15
1.6	173.01	0.00	180.44	0.85
1.7	184.28	0.00	192.28	1.46
1.8	194.58	0.00	203.45	1.12
1.9	204.27	0.00	212.71	0.81
2.0	213.25	0.02	218.71	0.52
2.1	221.06	-0.01	223.17	0.14
2.2	226.97	-0.01	224.84	0.13
2.3	219.64	-0.01	226.60	0.10
2.4	210.57	0.01	228.33	0.09
2.5	203.85	0.00	228.97	0.08
2.6	197.33	0.00	228.49	0.08
2.7	189.49	-0.01	227.40	0.07
2.8	181.26	0.00	225.10	0.08
2.9	174.45	0.00	222.87	0.07
3.0	168.70	0.00	220.36	0.08

Сравнительный пример 22.

В сравнительном примере 22 приготовили пять разных таблеток по 150 мг (примеры 22.1-22.5), в том числе содержащих 10, 15, 20, 30 и 40 мг оксикодон HCl, с использованием композиций, описанных в примере 13, по способу примера 13, модифицированному таким образом, что таблетки формовали вместо отверждения.

Композиции.

	Прим. 22.1	Прим. 22.2	Прим. 22.3	Прим. 22.4	Прим. 22.5
Ингредиент	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед	мг/ед
Оксикодон HCl	10	15	20	30	40
Полиэтиленоксид (MW: примерно 400000; Polyox™ WSR- 301)	138.5	133.5	128.5	118.5	108.5
Стеарат магния	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Общая масса внутренней таблетки (мг)	150	150	150	150	150
Общая масса порции	10 кг				

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер Patterson Kelly "V" (с интенсификатором) - 16 кварт загружали в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в "V" блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин при отключенном интенсификаторе;

5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковый пакет;
 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями со скоростью 35000 т/ч с использованием 9/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы;

7) таблетки со стадии 6 формовали в прессе Sprecas с регулируемой температурой.

Прессованные таблетки со стадии 6 поместили между двумя обогреваемыми пластинами, которые были предварительно нагреты до 120°C, затем спрессовали при давлении 1000 кг и выдержали 3 мин. Перед определением плотности сформованные таблетки охладили до комнатной температуры.

Плотность определяли следующим образом.

Плотность таблеток до и после стадии формования определяли по принципу Архимеда с использованием весов с верхней загрузкой Top-loading Mettler Toledo модель # AB 135-S/FACT, Serial # 1127430072 и комплекта 33360 для определения плотности по следующей методике.

1. Установить весы Mettler Toledo и комплект для определения плотности.
2. Заполнить стакан соответствующего размера (200 мл) гексаном.
3. Взвесить таблетку на воздухе и записать массу как масса А.
4. Перенести такую же таблетку на нижнюю спираль внутри стакана с гексаном.
5. Определить массу таблетки в гексане и записать массу как масса В.
6. Рассчитать плотность по уравнению

$$\rho = \frac{A}{A - B} \cdot \rho_0,$$

где ρ - плотность таблетки;

A - масса таблетки на воздухе;

B - масса таблетки, пропитанной жидкостью;

ρ_0 - плотность жидкости при данной температуре (плотность гексана при 20°C = 0.660 г/мл (индекс Merck)).

7. Записать плотность.

Приведенные значения плотности являются средними для 3 таблеток и все относятся к таблеткам без покрытия.

Результаты представлены в табл. 22.1.

Таблица 22.1

	Плотность (г/см ³) ¹		Изменение плотности после формования (%) ³
	Неформованная таблетка ²	Формованная таблетка	
Пример 22.1	1.172	1.213	+3.498
Пример 22.2	1.174	1.213	+3.322
Пример 22.3	1.179	1.222	+3.647
Пример 22.4	1.182	1.231	+4.146
Пример 22.5	1.222	1.237	+1.227

¹ Значение плотности является средним для 3 таблеток.

² Плотность "неформованной таблетки" соответствует плотности "неотвержденной таблетки" в примерах 13.1-13.5.

³ Изменение плотности после формования соответствует наблюдаемому изменению плотности в % формованных таблеток по сравнению с неформованными.

Пример 23.

В примере 23 приготовили таблетки, содержащие 30 мг гидроморфон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида.

Композиция.

Ингредиент	мг/ед	г/порц.
Гидроморфон HCl	30	1000
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR-301)	119.25	3975
Стеарат магния	0.75	25
Общая масса внутренней таблетки (мг)	150	
Общая масса порции	10 кг (2× 5 кг)	

Покрытие	мг/ед
Пленка Opadry	4.5
Общая масса таблетки (мг)	154.5
Масса порции для нанесения покрытия (кг)	8.835 kg

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер РК V (с интенсификатором) - 16 кварт загрузали следующим образом: примерно половина полиэтиленоксида 301, гидроморфон HCl, остальное полиэтиленоксид 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 5 мин при включенном интенсификаторе;
- 3) в РК V-блендер загрузили стеарат магния;
- 4) материалы со стадии 3 перемешали в течение 1 мин с выключенным интенсификатором;
- 5) смесь со стадии 4 поместили в пластиковую сумку (примечание: приготовили две порции по 5 кг для получения 10 кг для прессования);
- 6) смесь со стадии 5 прессовали до заданной массы на прессе для таблеток с 8 позициями с использованием 9/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы со скоростью 35000-40800 т/ч при усилии сжатия 5-8 кН;
- 7) таблетки со стадии 6 поместили в 24-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab при загрузке 9.068 кг;
- 8) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 10 об/мин и слой таблеток нагревали, доводя температуру воздуха на входе до такой величины, чтобы заданная температура на выходе была 72°C. Отверждение (как описано в способе 2) начинали, как только температура на выходе достигала 72°C. Таблетки отверждали при заданной температуре на выходе в течение 1 ч. Через 30 мин отверждения отобрали образцы таблеток;
- 9) через 1 ч отверждения при заданной температуре на выходе 72°C температуру на входе устанавливали равной 90°C для повышения температуры на выходе (температуры слоя);
- 10) через 10 мин усиленного нагревания температура на выходе достигла 82°C. Продолжался хороший поток и движение слоя таблеток. Прилипания не наблюдалось;
- 11) температуру на входе устанавливали равной 22°C для инициирования охлаждения. Во время охлаждения (до температуры на выходе 42°C) слипания или агломерации таблеток не наблюдалось;
- 12) таблетки со стадии 11 - 8.835кг поместили в 24-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab;
- 13) слой таблеток нагрели, установив температуру воздуха на входе 55°C. Нанесение пленочного покрытия начинали, как только температура на выходе достигала 42°C, и продолжали до тех пор, пока заданное увеличение массы не достигало 3%;
- 14) пленку наносили при скорости струи 40-45 г/мин, заданном токе воздуха 350 см³/мин и скорости котла вначале 10 об/мин и затем доведенной до 15 об/мин. После нанесения пленки скорость вращения дражировочного котла установили равной 3.5 об/мин и таблеткам дали остыть;
- 15) таблетки выгрузили.

Тестирование *in vitro*, включая растворение, количественный анализ и анализ однородности, проводили следующим образом.

Таблетки, отвержденные в течение 30 мин (без покрытия), тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18

3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 220 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2., 4.0, 8.0 и 12 ч.

Провели количественный анализ таблеток, отвержденных в течение 30 мин (без покрытия). Оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000 мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм.

Таблетки, отвержденные в течение 30 мин (без покрытия), тестировали на однородность. Оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000-мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийдифосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм. Результаты приведены в 8.835 кг табл. 23.

Таблица 23

		Пример 23 Отв 30 мин
Колич. (% оксикодон HCl) ¹		98.9
Однородность содержимого (% оксикодон HCl) ¹		97.9
Растворение (% высвобод.) (n = 6)	1 час	26
	2 час	42
	4 час	66
	8 час	92
	12 час	101

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Пример 24.

В примере 24 приготовили таблетки по 150 мг, содержащие 2 мг гидроморфон HCl, с использованием высокомолекулярного полиэтиленоксида.

Композиция.

Ингредиент	мг/ед	г/порц.
Гидроморфон HCl	2	66.5
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox TM WSR- 301)	147.25	4908.5
Стеарат магния	0.75	25
Общая масса внутренней таблетки (мг)	150	
Общая масса порции	10 кг (2× 5 кг)	

Стадии обработки при получении таблеток были следующими:

- 1) блендер РК V (с интенсификатором) - 4 кварты загружали следующим образом: примерно 600 г полиэтиленоксида 301, гидроморфон HCl, примерно 600 г полиэтиленоксида 301;
- 2) материалы со стадии 1 перемешивали 2 мин с помощью включенного интенсификатора и затем выгрузили;
- 3) блендер РК V (с интенсификатором) - 16 кварт загружали следующим образом: примерно половина оставшегося полиэтиленоксида 301, предварительно смешанный материал (со стадии 2), оставшийся полиэтиленоксид 301;
- 4) материалы со стадии 3 смешивали в течение 5 мин с включенным интенсификатором;
- 5) в РК-V блендер загрузили стеарат магния;
- 6) материалы со стадии 5 перемешивали в течение 1 мин с выключенным интенсификатором;
- 7) смесь со стадии 6 поместили в пластиковую сумку (примечание: приготовили две порции по 5 кг

для получения 10 кг для прессования);

8) смесь со стадии 7 прессовали до заданной массы на вращающемся прессе для таблеток с 8 позициями с использованием 9/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формы со скоростью 40800 т/ч, прилагая усилие сжатия 2 кН;

9) таблетки со стадии 8 поместили в 24-дюймовый дражировочный котел Compu-Lab при загрузке 9.146 кг;

10) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 10 об/мин и слой таблеток нагревали, доводя температуру воздуха на входе до такого значения, чтобы заданная температура на выходе была примерно 72°C. Отверждение начинали (как описано в способе 2), как только температура на выходе достигала 72°C. Таблетки отверждали при заданной температуре на выходе в течение 1 ч. Через 30 мин отверждения отобрали образцы таблеток;

11) скорость вращения дражировочного котла увеличили до 15 об/мин, как только температура на выходе достигла 72°C;

12) через 1 ч отверждения при заданной температуре на выходе устанавливали температуру на входе, равной 22°C, для инициирования охлаждения. Через 3 мин охлаждения в слое таблеток образовались большие агломераты таблеток. Наносить покрытие не было возможности;

13) таблетки выгрузили.

Предполагают, что агломерации таблеток можно избежать, например, увеличивая скорость вращения дражировочного котла, используя стеарат магния в качестве реагента против слипания или нанося покрытие до отверждения.

Тестирование *in vitro*, включая растворение, количественный анализ и тест на однородность, проводили следующим образом.

Таблетки, отвержденные в течение 30 мин (без покрытия), тестировали *in vitro* на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийdifосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 220 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 8.0 и 12 ч.

Провели количественный анализ таблеток, отвержденных в течение 30 мин (без покрытия). Оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 900 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 1000-мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийdifосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм.

Таблетки, отвержденные в течение 30 мин (без покрытия), тестировали на однородность. Оксикодон гидрохлорид экстрагировали из двух серий по десять таблеток каждая с помощью 90 мл смеси 1:2 ацетонитрила и модельного желудочного сока без фермента (SGF) при постоянном перемешивании магнитной мешалкой в 100-мл колбе до полного диспергирования всех таблеток или в течение ночи. Растворы образцов разбавляли и анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC₁₈ 3.0×250 мм, 5 мкм при 60°C с использованием подвижной фазы, состоящей из ацетонитрила и калийdifосфатного буфера при pH 3.0, с УФ-детектированием при 280 нм.

Результаты предстали в табл. 24.

Таблица 24

		Пример 24 Отв 30 мин
Колич. (% оксикодон HCl) ¹		95.7
Однородность содержимого (% оксикодон HCl) ¹		94.9
Растворение (% высвобожд.) (n = 6)	1 час	26
	2 час	39
	4 час	62
	8 час	89
	12 час	98

¹ Относительно оксикодон HCl, указанного на этикетке.

Пример 25.

В примере 25 приготовили две разные таблетки по 400 мг, содержащие 60 мг (пример 25.1 и 25.2) и 80 мг (пример 25.3 и 25.4) оксикодон HCl, с использованием высокомолекулярного и низкомолекулярного полиэтиленоксида. Приготовили две порции по 100 кг каждого препарата.

Ингредиент	Пример 25			
	мг/ед		мг/ед	
Оксикодон HCl	60		80	
Полиэтиленоксид (MW: примерно 4000000; Polyox™ WSR- 301)	229.7		216	
Полиэтиленоксид (MW: примерно 100000; Polyox™ WSR- N10)	106.3		100	
Стеарат магния	4		4	
Общая масса внутренней таблетки (мг)	400		400	
Пример	25.1	25.2	25.3	25.4
Общая масса порции	100 кг	100 кг	100 кг	100 кг
Покрытие	мг/ед		мг/ед	
Пленка Opadry	16		16	
Общая масса таблетки (мг)	416		416	
Пример	25.1	25.2	25.3	25.4
Масса порции для покрытия (кг)	91.440	96.307	95.568	98.924

Стадии обработки при изготовлении таблеток были следующими:

- 1) стеарат магния пропускали через Sweco Sifter, снабженный ситом 20 меш, в отдельный подходящий контейнер;
- 2) загрузили смеситель Gemco "V" (с интенсификатором) - 10 куб.фут. в следующем порядке: примерно 1/2 полиэтиленоксида WSR 301, оксикодон гидрохлорид, полиэтиленоксид WSR N10, остальное полиэтиленоксид WSR 301;
- 3) материалы со стадии 2 перемешивали в течение 10 мин при включенном интенсификаторе;
- 4) в блендер Gemco "V" загрузили стеарат магния;
- 5) материалы со стадии 4 перемешивали 2 мин при отключенном интенсификаторе;
- 6) смесь со стадии 5 поместили в чистый сухой контейнер из нержавеющей стали;
- 7) смесь со стадии 6 прессовали до заданной массы на прессе на 40 таблеток при скорости 124000 т/ч с 13/32-дюймовой стандартной кругло/вогнутой штамповочной пресс-формой;
- 8) таблетки со стадии 7 поместили в 48-дюймовый дражировочный котел Accela-Coat 91.440 кг (пример 25.1), 96.307 кг (пример 25.2), 95.568 кг (пример 25.3) и 98.924 кг (пример 25.4);
- 9) скорость вращения дражировочного котла установили на уровне 6-10 об/мин и слой таблеток подогрели, установив температуру отходящего воздуха такой, чтобы температура на входе была равна заданной температуре 55°C. Наносить покрытие начинали, как только температура на выходе достигала 40°C, и продолжали в течение 10, 15 или 16 мин. Эту начальную пленку нанесли для того, чтобы создать "покрытие" для таблеток, функционирующее как средство против слипания во время отверждения. 10) после нанесения "внешнего покрытия" слой таблеток нагрели, установив температуру воздуха на выходе такой, чтобы температура на входе была равна заданной температуре 75°C (примеры 25.1 и 25.3) или температура на выходе была равна 78°C (примеры 25.2 и 25.4). Таблетки отверждали при заданной температуре в течение 65 мин (пример 25.1), 52 мин (пример 25.2), 80 мин (пример 25.3) и 55 мин (пример 25.4). В примерах 25.1 и 25.3 начало отверждения (как описано в способе 1) инициировали, как только температура на входе достигала заданного значения. В примерах 25.2 и 25.4 начало отверждения (как описано в способе 2) инициировали, как только температура на выходе достигала заданного значения температуры на выходе. Температурный профиль отверждения в примерах 25.1-25.4 представлен в табл. 25.1.1-25.4.1;
- 11) во время отверждения скорость вращения дражировочного котла увеличили от 7 до 9 об/мин (примеры 25.1 и 25.3) и от 10 до 12 об/мин (примеры 25.2 и 25.4). В примерах 25.1-25.4 добавили 20 г стеарата магния в качестве средства против слипания. Слой таблеток охладили, установив температуру на выходе 30°C;
- 12) после охлаждения слой таблеток нагрели путем установления температуры на входе 53°C. Образование пленки начинали, как только температура на выходе достигала примерно 39°C и продолжали, пока масса не увеличилась на заданные 4%;
- 13) после нанесения пленки слой таблеток охладили, установив температуру на выходе 27°C. Слой таблеток охладили путем понижения температуры на выходе до 30°C или ниже;

14) таблетки выгрузили.

Тестирование in vitro, включая тесты на разрушающее усилие, проводили следующим образом.

Отвержденные таблетки с покрытием тестировали in vitro на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Образцы анализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке Waters Atlantis dC18 3.0×150 мм, 3 мкм с использованием подвижной фазы, содержащей смесь ацетонитрила и калийдифосфатного буфера (pH 3.0), с УФ-детектированием при 230 нм. Моменты времени для образцов включали 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0 и 12 ч.

Для оценки устойчивости к разрушению неотвержденные таблетки тестировали на разрушающее усилие с приложением усилия максимум 196 Н на аппарате Schleuniger 2E/106.

Результаты представлены в табл. 25.1.2-25.4.2.

Таблица 25.1.1

Температурный профиль отверждения в примере 25.1

Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ³	Скор. вращ. драж. котла	Примечания
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Нач. отв.
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Конец отв., доб. 20 г стеар. Mg
71	-	74	30	72	9	Нач. охл.
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Конец охл.

¹ Определено по способу 1.

² Температура на входе.

³ Температура на выходе.

Таблица 25.1.2

Пример 25.1			
		Неотвержд.	отвержд. с покрытием
Размеры таблеток	Масса (мг)	401 (n = 120)	-
	Разруш. усилие (Н)	112 (n = 50)	-

Таблица 25.2.1

Температурный профиль отверждения в примере 25.2

Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ³	Скор. котла (об/мин)	Примечания
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Нач. отв.
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Конец отв., доб. 20 г стеар. Mg
86	-	80	30	77	12	Нач. охл.
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Конец охл.

¹ Определено по способу 2.

² Температура на входе.

³ Температура на выходе.

Таблица 25.2.2

		Пример 25.2		
		Неотвержд.	Отв с покр., нач. данные	Отвержд. с покр., данные 2-го теста
Размеры таблеток	Масса (мг)	400 (n = 120)	-	-
	Разруш. усилие (Н)	103 (n = 40)	-	-
			n= 6	n= 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	23	24
	2 час	-	39	43
	4 час	-	62	70
	6 час	-	79	88
	8 час	-	90	99
	12 час	-	97	103

Таблица 25.3.1

Температурный профиль отверждения в примере 25.3

Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ³	Скор. вращ. котла (об/мин)	Примечания
0	-	55	65	39	7	
5	0	75	65	58	7	Нач. отвержд.
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Конец отв., доб. 20 г стеарата Ме
86	-	75	30	72	9	Нач. охлажд.
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Конец охлажд.

¹ Определено по способу 1.² Температура на входе.³ Температура на выходе.

Таблица 25.3.2

		Пример 25.3		
		Неотвержд.	Отв с покр., нач. данные	Отв. с покр., данные 2-го теста
Размеры таблеток	Масса (мг)	400 (n = 120)	-	-
	Толщина (мм)	-	-	-
	Диаметр (мм)	-	-	-
	Разруш. усилие (Н)	111 (n = 40)	-	-

Таблица 25.4.1

Температурный профиль отверждения в примере 25.4

Общ. время (мин)	Время отв. (мин) ¹	Темп. на входе (°C) ²	Уст. темп. на выходе (°C)	Реал. темп. на выходе (°C) ³	Скор. вращ. котла (об/ми)	Примечания
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Начало отвержд.
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Конец отв., добавл. 20 г стеарата
89	-	79	30	78	12	Начало охлажд.
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Конец охлажд.

¹ Определено по способу 2.² Температура на входе.³ Температура на выходе.

Таблица 25.4.2

		Пример 25.4		
		Неотвержд.	Отв с покр., нач. данные	отв. с покр., данные 2-го теста
Размеры таблеток	Масса (мг)	400 (n = 120)	-	-
	Толщина (мм)	-	-	-
	Диаметр (мм)	-	-	-
	Разруш. усилие (Н)	101 (n = 40)	-	-
			n= 6	n= 6
Растворение (% высвобожд) SGF	1 час	-	25	29
	2 час	-	42	47
	4 час	-	66	73
	6 час	-	84	91
	8 час	-	96	99
	12 час	-	100	101

Таблица 25.5

	Плотность (г/см ³) ¹			Изменение плотности после отв. (%) ²
	Неотвержд.	Отв. 30 мин	Отв. 60 мин	
Пример 25.1	1.205	1.153	1.138	-5.560
Пример 25.3	1.207	1.158	1.156	-4.225

¹ Плотность определяли, как описано в примере 13. Значение плотности является средним для 3 таблеток.² Изменение плотности после отверждения соответствует наблюдаемому изменению плотности в % таблеток, отвержденных в течение 60 мин, по сравнению с неотвержденными таблетками.

Пример 26.

В примере 26 проведено четырехкратно-перекрестное открытое исследование случайно выбранных здоровых людей при четырех приемах одноразовой дозы за четыре курса для определения фармакокинетических характеристик и относительной биодоступности трех препаратов оксикодона, устойчивых к разрушению (таблетки с 10 мг оксикодон HCl из примеров 7.1-7.3), по сравнению с выпускаемым промышленностью препаратом ОхуContin® (10 мг) в состояниях натощак и после еды. Лечение проводили следующим образом.

Тесты на лечение.

Лечение 1А: 1x таблетка оксикодон HCl 10 мг из примера 7.3 (препарат 1А), введенная натощак или после еды.

Лечение 1В: 1x таблетка оксикодон HCl 10 мг из примера 7.2 (препарат 1В), введенная натощак или после еды.

Лечение 1С: 1x таблетка оксикодон HCl 10 мг из примера 7.1 (препарат 1С), введенная натощак или

после еды.

Эталонное лечение.

Лечение ОС: 1x таблетка ОхуContin® 10 мг, введенная натощак или после еды. Препараты вводили перорально с 8 унциями (240 мл) воды в качестве одной дозы натощак или после еды.

Поскольку это исследование проводили со здоровыми людьми, для минимизации вызванных опиоидом отрицательных явлений вводили опиоидный антагонист налтрексон гидрохлорид.

Выбор субъектов.

Процедуры поиска.

Все потенциальные субъекты проходили следующие процедуры отбора при первых визитах за 28 дней до первого введения дозы:

информированное согласие;

вес, рост, индекс массы тела (BMI) и демографические данные;

оценка критериев включения/исключения;

медицинская и медикаментозная история, включая сопутствующие медикаменты;

жизненные показатели - кровяное давление, скорость дыхания, температура во рту и частота пульса (после сидения в течение примерно 5 мин), а также давление крови и частота пульса после стояния в течение примерно 2 мин и оксиметрия пульса (SPO₂), включая опрос "как Вы себя чувствуете?";

рутинные физические исследования (их можно провести также при начальном контроле в периоде 1);

клинические лабораторные анализы (включая биохимию, гематологию и анализ мочи [UA]);

12-точечная электрокардиограмма (ECG);

пробы на гепатит (включая поверхностные антигены гепатита В [HBsAg], поверхностные антитела гепатита В [HBsAb], антитела гепатита С [anti-HCV]) и злоупотребление некоторыми лекарствами.

сывороточный тест на беременность (только женщины);

тест на фолликулостимулирующий сывороточный гормон (FSH) (только женщины в постменопаузе).

Критерии включения.

Субъекты, удовлетворяющие следующим критериям, были включены в исследование:

мужчины и женщины в возрасте 18-50 включительно;

масса тела в интервале 50-100 кг (110-220 фунт) и BMI >18 и <34 (кг/м²);

здоровье и отсутствие заметных отклонений по данным медицинской истории, физического исследования, жизненных показателей и ECG;

женщины детородного возраста должны применять адекватные и надежные способы контрацепции (например, спермицидную пену или гель), внутриматочные устройства, гормональную контрацепцию (только гормональная контрацепция не приемлема). Женщины в менопаузе должны иметь срок менопаузы >1 года и повышенный сывороточный FSH;

желание употреблять всю предлагаемую в ходе исследования пищу.

Критерии исключения.

Следующие критерии исключали потенциальных субъектов из исследования:

беременные женщины (положительный тест на человеческий бета хорионный гонадотропин) или кормящие женщины;

злоупотребление лекарствами или алкоголем в прошлом или последние 5 лет;

заболевания в прошлом или в настоящее время, которые могут наложиться на усвоение лекарств, их распределение, метаболизм или выведение;

применение содержащих опиоиды лекарственных средств в течение последних 30 дней;

в прошлом известная чувствительность к оксикодону, налтрексону и родственным соединениям;

в прошлом частая тошнота и рвота неважно какой этиологии;

в прошлом головная боль или травма головы с продолжающимися последствиями;

участие в клиническом испытании лекарства в течение 30 дней перед введением начальной дозы в данном исследовании;

любая заметная болезнь в течение 30 дней перед введением начальной дозы в данном исследовании;

применение любых препаратов, включая заместительную терапию тироидными гормонами (гормональная контрацепция разрешена), витаминов, трав и/или минеральных добавок в течение 7 дней перед начальной дозой;

отказ от воздержания от пищи в течение 10 ч предшествующих и 4 ч следующих за введением исследуемых лекарств или отказ от кофеина или ксантина в течение всего периода;

потребление алкогольных напитков в течение 48 ч после введения первой порции лекарства (день 1) или в течение любого периода после введения первой порции;

курение или применение никотиновых продуктов в течение 45 дней после введения исследуемых лекарств или положительный тест в моче;

кровь или продукты крови, введенные в течение 30 дней до введения исследуемых лекарств или за

любой период во время исследования, если это не требуется по данному протоколу;

положительные результаты анализов на лекарства в моче, на алкоголь при начальном контроле в каждом периоде и на HBsAg, HBsAb (если не иммунизированы), анти-HCV;

положительный тест на налоксон HCl;

наличие синдрома Gilbert или любых других гепатобилиарных отклонений;

исследователь полагает, что субъект не подходит по причинам, не сформулированным конкретно в критериях исключения.

В исследование были включены субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и не удовлетворяющие ни одному из критериев исключения. Предполагалось включить примерно 34 субъекта, из них 30 субъектов для полного исследования. Любой субъект, который не может продолжать исследование, может быть заменен.

Субъекты были приписаны по методу случайного распределения (RAS) в соотношении 2:1 к состояниям натощак или после еды таким образом, что двадцать субъектов относились к приему натощак и 10 субъектов к состоянию после еды.

Процедуры контроля.

В день-1 периода 1 субъекты поместили в помещение для исследований и они прошли тест на налоксон HCl. Для продолжения исследования результаты теста должны были быть отрицательными. Жизненные показатели и SPO₂ были определены до и после теста на налоксон HCl.

При проверке всех субъектов в каждом периоде проводили следующие процедуры:

подтверждение критериев включения/исключения, включая подтверждение желания выполнять критерии ограничения кофеина и ксантина;

рутинное физическое исследование только при проверке в период 1 (если это не было сделано при отборе);

жизненные показатели - кровяное давление, скорость дыхания и частота пульса (после сидения в течение примерно 5 мин) и SPO₂, включая опрос "Как вы себя чувствуете?";

поиск алкоголя (путем теста с анализатором дыхания), котинина и злоупотребления некоторыми лекарствами;

тест на беременность по моче (для женщин);

подтверждение медикаментозной и медицинской истории;

мониторинг сопутствующих лекарств и ведение записи;

мониторинг и записи отрицательных явлений.

Перед введением дозы субъектам для продолжения их участия в исследовании необходимо получить отрицательные результаты анализов на лекарства (включая алкоголь и котинин). Кроме того, при проверке хода исследования в соответствующей документации подтверждаются совместимость с сопутствующими лекарственными средствами и другие ограничения.

До введения первой дозы в периоде 1 субъекты были назначены на лечение, при котором тесты и эталонные лечения они получали в заданном порядке. Последовательность лечения согласно методу случайного распределения (RAS) была установлена биостатистиком, который не участвовал в оценке результатов исследования. Случайный выбор в данном исследовании использовали для повышения ценности статистических сравнений при лечении.

Последовательность лечения в данном исследовании представлена в табл. 26.1.

Таблица 26.1

Последовательность	Период 1	Период 2	Период 3	Период 4
	Лечение			
1	OC	1C	1A	1B
2	1A	OC	1B	1C
3	1B	1A	1C	OC
4	1C	1B	OC	1A

Исследование включало четыре периода, в каждом из которых вводили одну дозу. Между введениями доз в каждом периоде существовал период отмывания в семь суток. Во время каждого периода субъекты находились в помещении для исследования за сутки до введения лекарств и в течение 48 ч после введения исследуемых лекарств и возвращались на место исследования для 72-часовых процедур.

В каждом периоде изучения субъектам вводили один из тестируемых препаратов оксикодона (10 мг) или таблетки OxyContin® 10 мг (OC) с 240 мл воды после 10-часового воздержания от пищи в течение ночи (для лечения натошак). Субъекты, получившие лечение натошак, продолжали воздержание в течение 4 ч после приема дозы. Субъекты, получавшие лечение после еды, начинали со стандартной пищи (FDA завтрак с высоким содержанием жиров) за 30 мин до введения лекарства. Субъектам вводили дозу через 30 мин после начала еды и не разрешали есть в течение по меньшей мере 4 ч после дозы.

Субъекты получали налтрексон HCl в таблетках 50 мг с интервалом -12, 0, 12, 24 и 36 ч при каждом введении дозы тестируемого препарата или OxyContin®.

При получении дозы субъекты стояли или сидели прямо. Субъекты оставались в вертикальном по-

ложении минимум 4 ч.

Клинические лабораторные анализы отбирали после голодания (т.е. по меньшей мере 10 ч отказа от пищи, но не воды). Голодание не применяли в те дни, когда дозу не вводили.

Во время исследования вели запись отрицательных явлений и приема сопутствующих лекарств и проводили мониторинг жизненных показателей (включая давление крови, температуру тела, частоту пульса и скорость дыхания) и SPO₂.

Образцы крови для определения концентрации оксикодона в плазме отбирали у каждого субъекта при введении предварительной дозы и через 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 и 72 ч после дозы в каждом периоде.

Для каждого образца отбирали 6 мл венозной крови через катетер и/или прямым забором в пробирки, содержащие антикоагулянт K₂EDTA (6 мл стерильные пробирки K₂EDTA Vacutainer®). Концентрации оксикодона в плазме определяли количественно методом сертифицированной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим контролем.

Процедуры для завершения исследования.

В конце исследования или при отказе от продолжения исследования со всеми субъектами в клинике проводили следующие процедуры:

оценка сопутствующих медикаментов;

жизненные показатели и SPO₂, включая опрос "Как вы себя чувствуете?";

физическое обследование. 12-точечная ECG;

клинические лабораторные анализы (включая биохимию [голодание в течение по меньшей мере 10 ч], гематологию и анализ мочи);

оценка отрицательных явлений;

сывороточный тест на беременность (только для женщин).

Результаты этого исследования приведены в табл. 26.2-26.5.

Таблица 26.2
Средние данные по фармакокинетическим показателям плазмы.
Лечение 1А, 1В, 1С и 0С (после еды)

Лечение 1А после еды							
	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	12	12	12	11	12	12	12
MEAN	11.3	5.08	122	134	4.22	0.170	0.0833
SD	5.54	2.46	55.3	42.5	0.884	0.0292	0.195
MIN	0.372	1.00	1.13	86.2	3.34	0.114	0
MEDIAN	10.7	5.00	120	121	3.94	0.177	0
MAX	20.5	10.0	221	223	6.10	0.207	0.500
GEOMEAN	8.63	NA	85.8	128	NA	NA	NA
Лечение 1В после еды							
	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	14.2	5.25	133	134	4.37	0.164	0.0833
SD	3.36	1.48	40.2	40.3	0.947	0.0283	0.195
MIN	8.11	3.00	63.7	64.5	3.28	0.0990	0
MEDIAN	14.2	5.00	126	127	4.22	0.165	0
MAX	18.5	8.00	205	207	7.00	0.211	0.500
GEOMEAN	13.8	NA	127	128	NA	NA	NA
Лечение 1С после еды							
	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	17.1	4.21	138	139	4.41	0.162	0.0417
SD	4.66	1.21	42.9	42.9	0.843	0.0263	0.144
MIN	11.6	1.50	91.4	92.5	3.43	0.107	0
MEDIAN	16.5	4.50	122	123	4.03	0.173	0
MAX	27.9	6.00	218	219	6.49	0.202	0.500
GEOMEAN	16.5	NA	133	134	NA	NA	NA
Лечение 0С после еды							
	C _{max}	t _{max}	AUC _{0-t}	AUC _{inf}	t _{1/2z}	λ _z	t _{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	12	12	12	12	12	12	12
MEAN	13.2	3.17	142	143	4.83	0.146	0
SD	3.20	1.85	39.3	39.5	0.702	0.0189	0
MIN	8.85	1.00	95.2	95.9	3.93	0.105	0
MEDIAN	12.3	2.25	124	125	4.76	0.146	0
MAX	18.1	6.00	218	219	6.59	0.176	0
GEOMEAN	12.8	NA	137	138	NA	NA	NA
NA = не применяли							

Таблица 26.3

Средние данные по фармакокинетическим показателям плазмы.
Лечение 1А, 1В, 1С и 0С (натошак)

Лечение 1А натошак							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	20	20	20	20	20	20	20
MEAN	8.84	4.60	109	111	4.66	0.156	0.0250
SD	2.25	1.90	20.1	20.3	1.26	0.0279	0.112
MIN	4.85	2.00	69.0	69.8	3.56	0.0752	0
MEDIAN	8.53	5.00	114	114	4.29	0.162	0
MAX	13.2	10.0	138	139	9.22	0.195	0.500
GEOMEAN	8.56	NA	108	109	NA	NA	NA
Лечение 1В натошак							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEAN	9.97	4.58	115	116	4.67	0.156	0
SD	1.82	1.18	23.8	23.8	1.24	0.0309	0
MIN	6.90	2.00	75.2	76.3	3.53	0.0878	0
MEDIAN	10.0	5.00	121	122	4.35	0.159	0
MAX	14.1	6.00	152	153	7.90	0.197	0
GEOMEAN	9.81	NA	113	114	NA	NA	NA
Лечение 1С натошак							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	22	22	22	22	22	22	22
MEAN	13.6	3.75	110	111	4.18	0.169	0.0227
SD	3.79	1.38	18.5	18.5	0.594	0.0256	0.107
MIN	8.64	1.00	70.6	71.1	2.92	0.135	0
MEDIAN	12.9	3.75	112	113	4.13	0.169	0
MAX	23.7	6.00	142	143	5.14	0.237	0.500
GEOMEAN	13.2	NA	108	109	NA	NA	NA
Лечение 0С натошак							
	C_{max}	t_{max}	AUC_t	AUC_{inf}	$t_{1/2z}$	λ_z	t_{lag}
	(нг/мл)	(час)	(нг·час/мл)	(нг·час/мл)	(час)	(1/час)	(час)
N	19	19	19	19	19	19	19
MEAN	9.73	2.82	114	115	4.82	0.154	0
SD	1.67	0.960	26.0	26.2	1.41	0.0379	0
MIN	7.38	1.00	76.3	77.8	3.11	0.0839	0
MEDIAN	9.57	3.00	112	112	4.37	0.159	0
MAX	13.2	5.00	181	183	8.27	0.223	0
GEOMEAN	9.60	NA	112	113	NA	NA	NA

NA = не применяли.

Таблица 26.4

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности таблеток 7.1-7.3 по сравнению с ОхуСонтин® 10 мг в состоянии после еды (совокупный полный анализ)

Сравнение (Тест против эталона)	C_{max}		AUC_t	
	LS среднее соотнош. (тест/эталон) ^a	90% доверительный интервал ^b	LS среднее соотнош. (тест/эталон) ^a	90% доверительный интервал ^b
1А vs. 0С	67.5	[47.84 , 95.16]	62.6	[39.30 , 99.83]
1В vs. 0С	108.0	[76.59 , 152.33]	92.9	[58.31 , 148.14]
1С vs. 0С	129.0	[91.54 , 182.07]	97.0	[60.83 , 154.52]

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения. Соотношение метрических значений для ln-преобразованного показателя (выраженное в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу (тест = лечение 1А, 1В, 1С; эталон = лечение 0С).

^b 90% доверительный интервал для соотношения значений показателей (выраженный в процентах). Ln-преобразованные доверительные пределы переведены обратно в линейную шкалу.

Таблица 26.5

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности таблеток 7.1-7.3 по сравнению с ОхуСонтин® 10 мг в состоянии натощак (совокупный полный анализ)

Сравнение (Тест против эталона)	C _{max}		AUC _t	
	LS среднее соотнош. (тест/эталон) ^a	90% доверительный интервал ^b	LS среднее соотнош. (тест/эталон) ^a	90% доверительный интервал ^b
1A vs. OC	89.5	[82.76, 96.89]	97.0	[92.26, 102.79]
1B vs. OC	99.0	[91.33, 107.30]	101.0	[95.42, 106.57]
1C vs. OC	133.0	[123.23, 143.86]	96.4	[91.43, 101.68]

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения. Соотношение метрических значений для ln-преобразованного показателя (выраженное в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу (тест = лечение 1A, 1B, 1C; эталон = лечение OC);

^b 90% доверительный интервал для соотношения значений показателей (выраженный в процентах). Ln-преобразованные доверительные пределы переведены обратно в линейную шкалу.

Пример 27.

В примере 27 таблетки оксикодон HCl из примера 7.2 и примеров 14.2-14.5, содержащие 10, 15, 20, 30 и 40 мг оксикодон HCl соответственно, для оценки их устойчивости к физическим и химическим манипуляциям тестировали разными способами на устойчивость к разрушению под действием механического усилия и химической экстракции.

Результаты тестов сравнивали с контрольными данными, определенными как процент активного фармацевтического ингредиента (API), высвободившегося из целых таблеток после растворения *in vitro* в модельном желудочном соке, не содержащем ферментов (SGF), в течение 45 мин. Это сравнение было выбрано как точка отсчета для примерной оценки количества API в теле (через 45 мин), когда продукт принимают как указано в инструкции. Для сравнения также представлены имеющиеся данные для выпускаемого сейчас препарата ОхуСонтин™.

Были приготовлены пять таблеток разной прочности (10, 15, 20, 30 и 40 мг оксикодон HCl, соответствующие примеру 7.2 и примерам 14.2-14.5). Все таблетки были примерно одного размера и массы, поэтому все брэкетинговые исследования на прочность таблеток проводили для минимального (10 мг, пример 7.2) и максимального соотношения API к наполнителю (40 мг, пример 14.5). Кроме того, тестирование 1 уровня проводили на таблетках промежуточной прочности (15, 20 и 30 мг, примеры 14.2, 14.3 и 14.4) для оценки устойчивости к физическим манипуляциям и последующей химической экстракции с использованием ступки и пестика. Следующий этап тестирования этих таблеток не проводили, т.к. более высокий уровень тестирования требует использования кофемолки, которая дает распределение частиц по размерам и количество экстрагированного API, близкое к тому, которое получали при брэкетинговых тестах (пример 7.2 и 14.5).

Были разработаны экспериментальные методики тестирования для выработки процедур моделирования и оценки общих способов разрушения. Для оценки относительного уровня устойчивости к разрушению были определены четыре уровня устойчивости к разрушению. Были рассмотрены несколько подходов к разрушению, которые включали механическое усилие (приложенное до повреждения лекарства), доступность и токсичность растворителей для экстракции, продолжительность экстракции и термическую обработку. Каждый более высокий уровень устойчивости к разрушению представляет повышение степени трудности, необходимой для успешного разрушения лекарства. Определения уровней устойчивости к разрушению, включая примеры оборудования и реагентов, представлены в табл. 27.1.

Таблица 27.1

Определения и примеры тестирования

Уровень	Определение	Степень трудности	Примеры оборудования	Примеры реагентов
0	Могут быть разрушены без особых приготовлений	незначит.	N/A	нет
1	Легко разрушаются разными способами без использования реагентов или с помощью легкодоступных реагентов. Реагенты проглатывают и время экстракции уменьшается	Миним.	Средства разрушения (молоток, ботинок, дробилка и т.д.)	вода, дистиллированные спиртные напитки (водка, джин и т.п.), уксус, пищевая сода, кулинарный жир
2	Легко разрушаются после необход. приготовлений и требует планирования. Реагенты проглатывают, хотя они более неприятны, время экстракции уменьшается, и применяют термообработку	Средняя	Средства для IV приготовления, средства измельчения (кофемолка, блендер), микроволновая печь	100% этанол (чистый этиловый спирт), сильнокислые и щелочные растворы
3	Приготовление к разрушению требует знания химич. свойств лекарства, включает менее легкодоступные реагенты, может требовать промышл. средств, включает сложные процессы (напр. двухфазную экстракцию). Некоторые реагенты плохо пахнут и их нельзя проглотить, время экстракции и температуру повышают	Сущест.	Мельница (напр., Fitzmill)	Кроме предварительно указанных растворителей: метанол, эфир, изопропанол, ацетон, этилацетат

Результаты тестирования.

Контрольные данные ("как в инструкции") и пределы спецификаций.

Тесты на растворение целых таблеток из примера 7.2 и примеров 14.2-14.5 проводили in vitro на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C. Через 45 мин растворения отобрали образцы и проанализировали методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Средние результаты трижды повторенного анализа приведены в табл. 27.2 и проведено сравнение с аналогичными данными для таблеток OxyContin™ 10 мг.

Таблица 27.2

Контрольные результаты - % API, высвободившегося за 45 мин

Приготовление образца	% оксикодон HCl высвободившегося за 45 мин					
	OxyContin™ (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.2 (15 мг)	Прим. 14.3 (20 мг)	Прим. 14.4 (30 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
нет (целые таблетки)	34	19	20	20	18	19

Относительно указанного на этикетке.

Кроме того, в табл. 27.3 указаны установленные пределы для растворения в течение 1 ч каждой из изученных таблеток. Это иллюстрирует интервал приемлемых высвобождений лекарства за 1 ч для всех препаратов, протестированных в данном исследовании. Следует отметить, что верхний допустимый предел для высвобождения в течение 1 ч in vitro оксикодона HCl отличается от такового для таблеток OxyContin® 10 мг на 49%.

Таблица 27.3

Установленные пределы для растворения (% высвобождения)

Продукт	Установленный предел за 1 час
Пример 7.2	15-35
Пример 14.2	15-35
Пример 14.3	15-35
Пример 14.4	15-35
Пример 14.5	15-35
OxyContin™ 10 мг	29-49

Уровень 1 тестирования.

Первый уровень тестирования включал измельчение в ступке пестиком и простую экстракцию.

Результаты уровня 1 - измельчение.

После измельчения в ступке пестиком тест на растворение in vitro проводили трижды для каждого продукта на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, как описано выше для контрольных данных. Таблетки из примера 7.2 не удается измельчить в ступке пестиком, поэтому высвобождение API не так заметно возросло

по сравнению с контрольными результатами. Хотя и с трудом, но таблетки из примеров 14.2-14.5 (таблетки 15, 20, 30 и 40 мг) можно раздробить на большие куски в ступке пестиком практически без образования порошка. Такое уменьшение размеров частиц приводило к повышенному высвобождению API; однако набухание матрицы таблетки при растворении в SGF создает защиту от понижения дозы, т.к. менее половины API выделяется за 45 мин. Таблетки OxyContin® легко превратить в порошок с помощью ступки и пестика, что приводит к высвобождению большей части API. Фиг. 40 показывает репрезентативные изображения измельченных таблеток. Табл. 27.4 включает средние результаты для процента API, выделившегося после измельчения.

Таблица 27.4

Приготовление образца	Результаты измельчения - % API, высвободившегося за 45 мин					
	OxyContin™ 10 мг	% оксикодон HCl ¹ высвободившегося за 45 мин				
		Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.2 (15 мг)	Прим. 14.3 (20 мг)	Прим. 14.4 (30 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
Измельченные таблетки	92	20	41	44	42	43
Контроль - целые таблетки (высвоб. 45мин)	34	19	20	20	18	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Кроме того, таблетки из примера 14.5 не удается измельчить между двумя ложками, что указывает на необходимость применения дополнительных средств измельчения таблеток. Напротив, таблетки OxyContin® легко размалывались между двумя ложками.

Результаты уровня 1 - простая экстракция.

Таблетки из примера 7.2 и примеров 14.2-14.5 измельчали в ступке пестиком и энергично встряхивали на лабораторном шейкере с углом поворота 10° в течение 15 мин в различных растворителях при комнатной температуре. Как указано выше, таблетки из примера 7.2 не удалось измельчить в ступке пестиком и поэтому количество экстрагированных веществ не увеличилось. Таблетки из примера 14.2-14.5 измельчили в ступке пестиком до экстракции. Благодаря набуханию матрицы таблетки в изученных растворителях, измельченные таблетки оставались устойчивыми к заметному уменьшению дозы, в то время как таблетки OxyContin™ высвободили почти весь API. Табл. 27.5 включает среднее количество API, высвободившегося в каждом растворителе.

Таблица 27.5

Результаты простой экстракции - % API, высвободившегося за 15 мин

Измельченные таблетки в растворителе для экстракции	% оксикодон HCl ¹ released					
	OxyContin™ (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.2 (15 мг)	Прим. 14.3 (20 мг)	Прим. 14.4 (30 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
Вода	92	8	32	30	28	51
40% EtOH (об/об)	101	5	24	18	22	40
Уксус	102	11	28	35	41	54
Кулинарный жир	79	0	2	1	2	6
0.026M раствор пищевой соды	95	6	26	25	29	50
Контроль - целые таблетки (высвобод 45 мин)	34	19	20	20	18	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Тестирование уровня 2.

Тестирование второго уровня два включало дробление, модельную подготовку для внутривенного (IV) введения, термическую обработку и экстракцию.

Результаты уровня 2 - дробление.

Таблетки из примера 7.2 и 14.5 раздробили в кофемолке Cuisanart® с ножами из нержавеющей стали (модель DCG-12BC) в течение 1 мин. Затраты энергии в кофемолке (1 мин) составили 10.5 кДж. В трижды повторенном опыте материал, эквивалентный единичной дозе, был отобран и проанализирован в тесте на растворение на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C, как описано выше для контрольных данных. Через 1 мин таблетки из примеров 7.2 и 14.5 таблетки раздробили до близкого распределения частиц по размеру, что привело к такой прочности обеих таблеток, при которой высвобождается половина API. Таблетки OxyContin™ раздробили в смесь более крупных кусков и порошка, что привело к почти полному высвобождению API. Табл. 27.6 включает среднее количество API, выделившегося из раздробленных таблеток. Как указано выше, раздробленные таблетки из примеров 7.2 и 14.5 набухают и превращаются в желеобразную массу. Это явление дает защиту от потери дозы. На фиг. 41 представлены репрезентативные изображения раздробленных таблеток до и после растворения.

Таблица 27.6

Результаты измельчения - % API, высвободившегося за 45 мин

Приготовление образца	% оксикодон HCl ¹ высвободившегося		
	ОхуContin (10 мг)	прим. 7.2 (10 мг)	прим. 14.5 (40 мг)
Измельченные таблетки	93	47	52
Контроль - целые таблетки (высвобожд. 45 мин)	34	19	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Относительная скорость растворения *in vitro*.

Для оценки относительной скорости высвобождения API образцы для растворения отбирали каждые пять минут от $t = 0$ до $t = 40$ мин для раздробленных таблеток примера 7.2 (кофемолка) и размельченных таблеток ОхуContin™ 10 мг (ступка с пестиком). Таблетку ОхуContin™ легче и эффективнее измельчить с помощью ступки с пестиком. Хотя примерно половина API высвобождается из раздробленных таблеток примера 7.2 за 45 мин, он выделяется с постоянной скоростью, что характерно для продуктов с регулируемым высвобождением. Потери дозы нет. Напротив, растворение раздробленных таблеток ОхуContin™ приводит к полной потере дозы за 10 мин. Это показано на фиг. 42. Распределение частиц по размерам в раздробленных таблетках

Для оценки распределения частиц по размерам в измельченном материале раздробленные таблетки из примеров 7.2 и 14.5 (кофемолка) и размельченные таблетки ОхуContin™ 10 мг (ступка и пестик) просеяли. Таблетки просеивали в течение 12 мин при встряхивании. Используемые сита и соответствующие размеры отверстий представлены в табл. 27.7. Как показано на графиках распределения частиц по размерам на фиг. 43, 70-80% раздробленных таблеток из примеров 7.2 и 14.5 составляют частицы более 600 мкм. Большой размер частиц в раздробленном материале вероятно является неприятной неожиданностью. Таблетки ОхуContin™ 10 мг дают распределение частиц с большей долей мелких частиц.

Таблица 27.7

Сита и соответствующие размеры отверстий

Номер сита	Размеры отверстий (мкм)
30	600
40	425
60	250
80	180
120	125
200	75
325	45

Результаты уровня 2 - модельный внутривенный препарат.

Таблетки из примеров 7.2 и 14.5 раздробили в кофемолке (как описано выше) и поместили в ложку. Таблетки ОхуContin™ 10 мг измельчили между двумя ложками. В каждую ложку добавили два миллилитра воды для экстракции или растворения лекарства. Раздробленные таблетки из примеров 7.2 и 14.5 после добавления воды становились вязкими, и в результате в инсулиновый шприц можно было набрать малое количество (<0.3 мл) жидкости для анализа на содержание API. Было выделено очень мало API. В случае измельченных таблеток ОхуContin® 10 мг таблеток выделили примерно один миллилитр, содержащий половину API. В табл. 27.8 представлены результаты модельной подготовки к внутривенному введению.

Таблица 27.8

Результаты модельного IV - % высвободившегося API

Приготовление образца	% высвобожд. оксикодон HCl ¹		
	ОхуContin (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
Модельн. препарат IV	49	1	4
Контроль - целые таблетки (высвобож. 45 мин)	34	19	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Результаты уровня 2 - термическая обработка.

Предприняли попытку провести термообработку в микроволновой печи; однако тестирование не было успешным ввиду малых объемов воды. Материал раздробленных таблеток из примеров 7.2 и 14.5 не может вместиться в 10-20 мл кипящей воды, поэтому количество воды увеличили до 100 мл. Через 3 мин на высокой мощности в 800 Вт микроволновой печи (GE Model JE835) оставшуюся жидкость анали-

зировали на содержание API. Кроме того, провели экстракцию малым количеством кипящей воды путем добавления 10 мл кипящей воды в пробирку, содержащую раздробленную таблетку. Пробирку энергично встряхивали в течение 15 мин. Как показано в табл. 27.9, после термообработки раздробленная таблетка сохранила контрольные свойства высвобождения, что препятствует полной потере дозы. Эксперимент в микроволновой печи не проводили на измельченных таблетках OxyContin; однако представлены сравнительные данные по эксперименту с кипящей водой.

Таблица 27.9

Приготовление образца	% высвобод. оксикодон HCl ¹		
	OxyContin (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
Раздроб. таблетка в 100 мл горячей воды (мв-печь 3 мин)	N/A	44	52
Раздроб. таблетки с 10 мл горячей воды (15 мин встряхивания)	89	58	61
Контроль - целые таблетки (45 мин высвобожд.)	34	19	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Результаты уровня 2 - экстракция.

Таблетки из примеров 7.2 и 14.5 раздробили в кофемолке (по способу, описанному выше) и затем встряхивали в течение 15 мин в различных растворителях при комнатной температуре. Таблетки OxyContin™ измельчили в ступке пестиком. В табл. 27.10 приведено среднее количество API, выделившееся в каждом растворителе. Раздробленные таблетки остались устойчивы к потере дозы в разных растворителях.

Таблица 27.10

Раздробл. таблетки с растворителем для экстракции	% высвободивш. оксикодон HCl ¹		
	OxyContin (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
100% EtOH	96	53	48
0.1N HCl	97	45	51
0.2N NaOH	16	27	17
Контроль - целые таблетки (высвобожд. 45 мин)	34	19	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

Тестирование уровня 3.

Тестирование уровня 3 включало экстракцию в течение 60 мин при комнатной температуре (RT) и 50°C. Результаты уровня 3 - усиленная экстракция (при комнатной температуре и 50°C).

Таблетки из примеров 7.2 и 14.5 раздробили в кофемолке (по способу, описанному выше) и затем энергично встряхивали в течение 60 мин в разных растворителях при комнатной температуре. Кроме того, раздробленные таблетки экстрагировали разными растворителями при 50°C в течение 60 мин на горячей водяной бане. В каждую пробирку помещали мешалку для приведения жидкости в движение. Через 1 ч экстракции измельченные таблетки сохраняли свойства контрольного высвобождения, что создавало защиту от полной потери дозы. Экстракция при повышенных температурах ненамного эффективнее из-за повышенной растворимости матрицы таблетки при более высокой температуре в большинстве изученных растворителей. В табл. 27.11 представлены количества, выделившиеся из таблеток в примерах 7.2 и 14.5, по сравнению с 15 мин экстракцией измельченных таблеток OxyContin™ 10 мг.

Таблица 27.11

Результаты усиленной экстракции - % API, выделившегося за 60 мин

Раздробл. таблетки и растворители для экстракции	% высвободившегося оксикодона ¹ (комнатная температура)			% выделившегося оксикодона ¹ (50 °C)		
	*OxyContin (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)	*OxyContin (10 мг)	Прим. 7.2 (10 мг)	Прим. 14.5 (40 мг)
40% Этанол (об/об)	101	55	56	N/A	61	65
100% Этанол	96	66	61		78	67
Кулинарный жир	79	2	4		7	4
0.1N HCl	97	58	62		62	69
0.2N NaOH	16	38	35		41	17
70% изопропанол (об/об)	97	48	35		49	69
Ацетон	60	37	38		N/A	N/A
Метанол	92	71	82		72	61
Этилацетат	83	25	5		39	30
Эфир	78	10	2		N/A	N/A
Контроль - целые таблетки (высвобож. 45 мин)	34	19	19	34	19	19

¹ Относительно указанного на этикетке.

* Данные об измельченном Crushed OxyContin® за 15 мин для сравнения.

Пример 28.

В примере 28 проведено открытое двухкратно-перекрестное обследование отобранных по случайной выборке здоровых людей, при двух приемах одноразовой дозы за два курса для определения биоэквивалентности препарата оксикодон HCl (10 мг) из примера 14.1 по сравнению с выпускаемым промышленностью препаратом OxyContin® (10 мг) в состоянии после еды. Лечение проводили следующим образом.

Тестовое лечение: 1x таблетка из примера 14.1 (10 мг оксикодон HCl).

Эталонное лечение: 1x таблетка OxyContin® 10 мг.

Каждое лечение проводили путем перорального введения каждой таблетки с 8 унциями (240 мл) воды в качестве единственной дозы после еды.

Поскольку данное исследование проводили со здоровыми людьми, для минимизации отрицательных явлений, связанных с опиоидом, вводили антагонист опиоида налтрексон гидрохлорид. Выбор субъектов

Процедуры поиска проводили так, как описано в примере 26.

В исследование принимали субъектов, которые удовлетворили критериям включения, как описано в примере 26. Потенциальные субъекты исключали из исследования согласно критериям исключения, описанным в примере 26, за исключением того, что п. 11 в критериях исключения для данного исследования относится к "воздержанию от пищи в течение 4 ч после введения изучаемых лекарств и отказу от кофеина и кантина полностью во время каждого ограничения".

Субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были отобраны в исследование по случайной выборке. Ожидалось, что будут приняты примерно 84 субъектов с тем, чтобы примерно 76 субъектов завершили исследование.

Процедура проверки.

Процедуру проверки на день-1 периода 1 и проверку в каждом периоде проводили, как описано в примере 26. Лабораторные анализы перед введением дозы (только день-1, период 1) (гематология, биохимия и анализ мочи) собирали после обследования жизненных показателей и SPO₂ после ночного воздержания от пищи (10 ч).

Перед введением первой дозы в периоде 11 субъекты были отобраны по случайной выборке к последовательности лечения (RAS), как описано в примере 26. Последовательность лечения для данного исследования представлена в табл. 28.1.

Таблица 28.1

	Период 1	Период 2
Последовательность	Лечение	
1	1x OxyContin® 10 мг	1x пример 14.1
2	1x пример 14.1	1x OxyContin® 10 мг

Процедуры исследования.

Исследование включало два периода, в каждом из которых вводили одну дозу. Между введением дозы в каждом периоде существовал период промывки в течение по меньшей мере шести суток. Во время каждого периода субъекты оставались на месте за сутки до введения изучаемых лекарств и в течение 48 ч после введения изучаемых лекарств, и субъекты возвращались на место на 72-часовые процедуры.

В каждом периоде исследования после 10 ч ночного голодания субъекты получали стандартную пищу (завтрак FDA с высоким содержанием жира) за 30 мин до введения либо препарата из примера 14.1 либо таблеток ОхуContin® 10 мг с 240 мл воды. После приема дозы не разрешали принимать пищу в течение по меньшей мере 4 ч.

Субъекты получали таблетки налтрексон HCl 25 мг в моменты времени -12, 0 и 12 ч относительно приема препарата из примера 14.1 или дозы ОхуContin®.

При получении дозы препарата из примера 14.1 или ОхуContin® субъекты стояли или сидели прямо. Субъекты оставались в вертикальном положении в течение минимум 4 ч.

В дни исследования без приема дозы голодание не требовалось.

Во время исследования фиксировали отрицательные явления и сопутствующее лечение и следили за жизненными показателями (включая давление крови, температуру тела, частоту пульса и частоту дыхания) и SPO₂.

Образцы крови для определения концентрации оксикодона в плазме у каждого субъекта отбирали перед приемом дозы и через 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 и 72 ч после приема дозы в каждом периоде.

Для каждого анализа отбирали 6 мл венозной крови через катетер и/или прямым отбором из вены в пробирки с антикоагулянтом K₂EDTA. Концентрации оксикодона в плазме количественно определяли методом сертифицированной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим контролем.

Процедуры завершения исследования проводили так, как описано в примере 26. Результаты этого исследования приведены в табл. 28.2.

Таблица 28.2

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности препарата 14.1 по сравнению с ОхуContin® 10 мг в состоянии после еды (совокупный полный анализ)

Показатель	LS Средня				Тест/Эталон ^c	90% доверительный интервал
	N	(Тест) ^b	N	(Эталон) ^b		
C _{max} (нг/мл)	79	13.9	81	13.3	105	(101.06 ; 108.51)
AUC _t (нг*час/мл)	79	138	81	145	95.7	(93.85 ; 97.68)
AUC _{inf} (нг*час/мл)	79	139	81	146	95.6	(93.73 ; 97.53)

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения.

^b Тест = таблетка примера 14.1; эталон - таблетка ОхуContin® 10 мг.

^c Соотношения метрических значений показателя, преобразованного в ln-шкалу (выраженный в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу.

Полученные результаты показывают, что таблетки из примера 14.1 биоэквивалентны таблеткам ОхуContin® 10 мг в состоянии после еды.

Пример 29.

В примере 29 проведено открытое двухкратно-перекрестное обследование отобранных по случайной выборке здоровых людей с одной дозой при двух приемах одноразовой дозы за два курса для определения биоэквивалентности препарата оксикодон HCl (10 мг) из примера 14.1 по сравнению с выпускаемым промышленностью препаратом ОхуContin® (10 мг) в состоянии натощак. Лечение проводили следующим образом.

Тестовое лечение: 1x таблетка из примера 14.1 (10 мг оксикодон HCl).

Эталонное лечение: 1x таблетка ОхуContin® 10 мг.

Каждое лечение проводили путем перорального введения каждой таблетки с 8 унциями (240 мл) воды в качестве единственной дозы натощак.

Поскольку данное исследование проводили со здоровыми людьми, для минимизации отрицательных явлений, связанных с опиоидом, вводили антагонист опиоида налтрексон гидрохлорид. Выбор субъектов

Процедуры поиска проводили так, как описано в примере 26. В исследование отбирали те субъекты, которые удовлетворили критериям включения, как описано в примере 26. Потенциальные субъекты исключали из исследования согласно критериям исключения, описанным в примере 26.

Субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были отобраны в исследование по случайной выборке. Ожидалось, что будут приняты примерно 84 субъектов, чтобы примерно 76 субъектов завершили исследование.

Процедуры исследования.

Процедуры проверки на день-1 периода 1 и проверку в каждом периоде проводили, как описано в примере 26. Лабораторные анализы перед введением дозы (только день-1, период 1) (гематология, биохимия и анализ мочи) отбирали после обследования жизненных показателей и SPO_2 после ночного воздержания от пищи (10 ч).

Перед введением первой дозы в периоде 1 субъекты были отобраны по случайной выборке к последовательности лечения согласно способу случайного распределения (RAS), как описано в примере 26. Последовательность лечения для данного исследования представлена в табл. 29.1.

Таблица 29.1

Последовательность	Период 1	Период 2
	Лечение	
1	1x ОхуContin® 10 мг	1x пример 14.1
2	1x пример 14.1	1x ОхуContin® 10 мг

Процедуры исследования.

Исследование включало два периода, в каждом из которых вводили одну дозу. Между введением дозы в каждом периоде существовал период промывки в течение по меньшей мере шести суток. Во время каждого периода субъекты оставались на месте за день до введения изучаемых лекарств и в течение 48 ч после этого, и субъекты возвращались на место на 72-часовые процедуры.

В каждом периоде исследования после 10 ч ночного голодания субъекты получали препарат из примера 14.1 либо таблетки ОхуContin® 10 мг с 240 мл воды. Субъекты продолжали голодание в течение по меньшей мере 4 ч после приема дозы.

Субъекты получали таблетки налтрексон HCl 25 мг в моменты -12, 0 и 12 ч относительно приема препарата из примера 14.1 или дозы ОхуContin®.

При получении дозы препарата из примера 14.1 или ОхуContin® субъекты стояли или сидели прямо. Субъекты оставались в вертикальном положении в течение минимум 4 ч.

Отбор клинических лабораторных анализов (день-1) проводили после голодания (т.е. по меньшей мере 10 ч без пищи, но с водой). В дни исследования без приема дозы голодание не требовалось.

В ходе исследования фиксировали отрицательные явления и сопутствующее лечение и следили за жизненными показателями (включая давление крови, температуру тела, частоту пульса и частоту дыхания) и SPO_2 .

Образцы крови для определения концентрации оксикодона в плазме у каждого субъекта отбирали перед приемом дозы и через 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 и 72 ч после приема дозы в каждом периоде.

Для каждого анализа отбирали 6 мл венозной крови через катетер и/или прямым отбором из вены в пробирки с антикоагулянтом K_2EDTA . Концентрации оксикодона в плазме количественно определяли методом сертифицированной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим контролем.

Процедуры завершения исследования проводили так, как описано в примере 26.

Результаты этого исследования приведены в табл. 29.2.

Таблица 29.2

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности препарата 14.1 по сравнению с ОхуContin® 10 мг в состоянии натощак (совокупный полный анализ)

Показатель	LS средн. ^a				Тест/Эталон ^c	90% доверительный интервал ^d
	N	(Тест) ^b	N	(Эталон) ^b		
C_{max} (нг/мл)	81	9.36	81	9.15	102	(99.35 , 105.42)
AUC_0-t (нг*час/мл)	81	107	81	109	98.3	(95.20 , 101.48)
AUC_{inf} (нг*час/мл)	81	108	81	110	98.0	(94.94 , 101.19)

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения.

^b Тест = таблетка примера 14.1; эталон = таблетка ОхуContin® 10 мг.

^c Соотношение метрических значений для ln-преобразованного показателя (выраженное в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу.

^d 90% доверительный интервал для соотношения значений показателей (выраженный в процентах). Ln-преобразованные доверительные пределы переведены обратно в линейную шкалу.

Полученные результаты показывают, что таблетки примера 14.1, принятые натощак, биоэквивалентны таблеткам ОхуContin® 10 мг.

Пример 30.

В примере 29 проведено открытое двухкратно-перекрестное обследование отобранных по случайной выборке здоровых людей при двух приемах одноразовой дозы за два курса для определения биоэквивалентности препарата оксикодон HCl (40 мг) из примера 14.5 выпускаемому промышленностью препаратом ОхуContin® (40 мг) в состоянии после еды.

Лечение проводили следующим образом.

Тестовое лечение: 1x таблетка из примера 14.5 (40 мг оксикодон HCl).

Эталонное лечение: 1x таблетка ОхуContin® 40 мг.

Каждое лечение проводили путем перорального введения каждой таблетки с 8 унциями (240 мл) воды в качестве единственной дозы после еды.

Поскольку данное исследование проводили со здоровыми людьми, для минимизации отрицательных явлений, связанных с опиоидом, вводили антагонист опиоида налтрексон гидрохлорид. Выбор субъектов

Процедуры поиска проводили так, как описано в примере 26. В исследование отбирали субъекты, которые удовлетворили критериям включения, как описано в примере 26. Потенциальные субъекты исключали из исследования согласно критериям исключения, описанным в примере 26, за исключением того, что п.11 в критериях исключения относится к "отказу от голодания в течение 4 ч после введения изучаемых лекарств и от полного воздержания от кофеина или ксантина в течение каждого периода воздержания".

Субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были отобраны в исследование по случайной выборке. Ожидалось, что будут приняты примерно 84 субъектов с тем, чтобы примерно 76 субъектов завершили исследование.

Процедуры исследования.

Процедуры исследования на день-1 периода 1 и проверку в каждом периоде проводили, как описано в примере 26. Лабораторные анализы перед введением дозы (только день-1, период 1) (гематология, биохимия и анализ мочи) собирали после обследования жизненных показателей и SPO₂ после ночного воздержания от пищи в течение минимум 4 ч.

Перед введением первой дозы в периоде 1 субъекты были отобраны по случайной выборке (RAS), как описано в примере 26. Последовательность лечения для данного исследования представлена в табл. 30.1.

Таблица 30.1

Последовательность	Период 1	Период 2
	Лечение	
1	1x ОхуContin® 40 мг	1x пример 14.5
2	1x пример 14.5	1x ОхуContin® 40 мг

Процедуры исследования.

Исследование включало два периода, в каждом из которых вводили одну дозу. Между введением дозы в каждом периоде существовал период промывки в течение по меньшей мере шести суток. Во время каждого периода субъекты оставались на месте за сутки до введения изучаемых лекарств и в течение 48 ч после введения изучаемых лекарств, и субъекты возвращались на место на 72-часовые процедуры.

В каждом периоде исследования после 10 ч ночного голодания субъекты получали стандартную пищу (завтрак FDA с высоким содержанием жира) за 30 мин до введения препарата из примера 14.5 либо таблетки ОхуContin® 40 мг с 240 мл воды. Субъектам не разрешали есть в течение по меньшей мере 4 ч после приема дозы.

Субъекты получали таблетки налтрексон HCl 25 мг в моменты -12, 0, 12, 24 и 36 ч относительно приема препарата из примера 14.5 или дозы ОхуContin®.

При получении дозы препарата из примера 14.1 или ОхуContin® субъекты стояли или сидели прямо. Субъекты оставались в вертикальном положении в течение минимум 4 ч.

В дни исследования без приема дозы голодание не требовалось.

Во время исследования фиксировали отрицательные явления и сопутствующее лечение и следили за жизненными показателями (включая давление крови, температуру тела, частоту пульса и частоту дыхания) и SPO₂.

Образцы крови для определения концентрации оксикодона в плазме у каждого субъекта отбирали перед приемом дозы и через 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 и 72 ч после приема дозы в каждом периоде.

Для каждого анализа отбирали 6 мл венозной крови через катетер и/или прямым отбором из вены в пробирки с антикоагулянтом K₂EDTA. Концентрации оксикодона в плазме количественно определяли методом сертифицированной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим контролем.

Процедуры завершения исследования проводили так, как описано в примере 26.

Результаты этого исследования приведены в табл. 30.2.

Таблица 30.2

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности препарата 14.5 по сравнению с ОхуContin® 40 мг в состоянии после еды (совокупный полный анализ)

Показатель	LS Среди				тест/ эталон ^c	90% доверительный интервал ^d
	N	(тест) ^b	N	(эталон) ^b		
C _{max} (нг/мл)	76	59.8	80	59.9	99.9	(95.40 , 104.52)
AUC _t (нг*час/мл)	76	514	80	556	92.5	(90.01 , 94.99)
AUC _{inf} (нг*час/мл)	76	516	80	558	92.4	(90.00 , 94.96)

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения.

^b Тест = таблетка примера 14.1; эталон = таблетка ОхуContin® 40 мг.

^c Соотношение метрических значений для ln-преобразованного показателя (выраженное в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу.

^d 90% доверительный интервал для соотношения значений показателей (выраженный в процентах). Ln-преобразованные доверительные пределы переведены обратно в линейную шкалу.

Полученные результаты показывают, что таблетки примера 14.5 биоэквивалентны таблеткам ОхуContin® 40 мг после еды.

Пример 31.

В примере 31 проведено открытое двухкратно-перекрестное обследование отобранных по случайной выборке здоровых людей с одной дозой при двух приемах одноразовой дозы за два курса для определения биоэквивалентности препарата оксикодон HCl (40 мг) из примера 14.5 по сравнению с выпускаемым промышленностью препаратом ОхуContin® (40 мг) в состоянии натощак.

Лечение проводили следующим образом.

Тестовое лечение: 1x таблетка из примера 14.5 (40 мг оксикодон HCl).

Эталонное лечение: 1x таблетка ОхуContin® 40 мг.

Лечение проводили путем перорального введения каждой таблетки с 8 унциями (240 мл) воды в качестве единственной дозы натощак.

Поскольку данное исследование проводили со здоровыми людьми, для минимизации отрицательных явлений, связанных с опиоидом, вводили антагонист опиоида налтрексон гидрохлорид.

Выбор субъектов.

Процедуры поиска проводили так, как описано в примере 26. В исследование отбирали субъекты, которые удовлетворили критериям включения, как описано в примере 26. Потенциальные субъекты исключали из исследования согласно критериям исключения, описанным в примере 26, за исключением того, что п.11 в критериях исключения относится к "отказу от голодания в течение 4 ч после введения изучаемых лекарств и от полного воздержания от кофеина или ксантина".

Субъекты, удовлетворяющие всем критериям включения и ни одному из критериев исключения, были отобраны по случайной выборке. Ожидалось, что будут приняты примерно 84 субъекта с тем, чтобы примерно 76 субъектов завершили исследование.

Процедуры исследования.

Процедуры исследования на день-1 периода 1 и проверку в каждом периоде проводили, как описано в примере 26. Лабораторный анализы перед введением дозы (только день-1, период 1) (гематология, биохимия и анализ мочи) отбирали после обследования жизненных показателей и SPO₂ после воздержания от пищи в течение минимум 4 ч.

Перед введением первой дозы в периоде 1 субъекты были отобраны по случайной выборке (RAS), как описано в примере 26. Последовательность лечения для данного исследования представлена в табл. 31.1.

Таблица 31.1

Последовательность	Период 1	Период 2
	Лечение	
1	1x ОхуContin® 40 мг	1x пример 14.5
2	1x пример 14.5	1x ОхуContin® 40 мг

Процедуры исследования.

Исследование включало два периода, в каждом из которых вводили одну дозу. Между введением дозы в каждом периоде существовал период промывки в течение по меньшей мере шести суток. Во время каждого периода субъекты оставались на месте за сутки до введения изучаемых лекарств и в течение 48 ч после введения изучаемых лекарств, и субъекты возвращались на место на 72-часовые процедуры.

В каждом периоде исследования после 10-часового ночного голодания субъекты получали препарат

из примера 14.5 либо таблетку OxyContin® 40 мг с 240 мл воды. После приема дозы субъекты продолжали воздерживаться от пищи в течение по меньшей мере 4 ч.

Субъекты получали таблетки налтрексон HCl 25 мг в моменты -12, 0, 12, 24 и 36 ч относительно приема препарата из примера 14.5 или дозы OxyContin®.

При получении дозы препарата из примера 14.5 или OxyContin® субъекты стояли или сидели прямо. Субъекты оставались в вертикальном положении в течение минимум 4 ч.

В дни исследования без приема дозы голодание не требовалось.

Во время исследования фиксировали отрицательные явления и сопутствующий прием лекарств и следили за жизненными показателями (включая давление крови, температуру тела, частоту пульса и частоту дыхания) и SpO_2 .

Образцы крови для определения концентрации оксикодона в плазме у каждого субъекта отбирали перед приемом дозы и через 0,5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48 и 72 ч после приема дозы в каждом периоде.

Для каждого анализа отбирали 6 мл венозной крови через катетер и/или прямым отбором из вены в пробирки с антикоагулянтом K_2EDTA . Концентрации оксикодона в плазме количественно определяли методом сертифицированной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим контролем.

Процедуры завершения исследования проводили так, как описано в примере 26.

Результаты этого исследования приведены в табл. 31.2.

Таблица 31.2

Статистические результаты по фармакокинетическим показателям оксикодона: примеры биодоступности препарата 14.5 по сравнению с OxyContin® 40 мг в состоянии натошак (совокупный полный анализ)

Показатель	LS средн. ^a				тест/ эталон ^c	90% доверительный интервал ^d
	N	(Тест) ^b	N	(Эталон) ^b		
C_{max} (нг/мл)	85	46.1	83	47.7	96.6	(92.80, 100.56)
AUC_0-t (нг*час/мл)	85	442	83	463	95.5	(92.93, 98.18)
AUC_{inf} (нг*час/мл)	85	444	82	468	94.8	(92.42, 97.24)

^a Среднеквадратичное значение от ANOVA. Показатель - натуральный логарифм (ln) означает рассчитанное значение путем преобразования значений ln обратно в линейную шкалу, т.е. геометрические значения.

^b Тест = таблетка примера 14.1; эталон = таблетка OxyContin® 40 мг.

^c Соотношение метрических значений для ln-преобразованного показателя (выраженное в процентах). Ln-преобразованное соотношение переведено обратно в линейную шкалу.

^d 90% доверительный интервал для соотношения значений показателей (выраженный в процентах). Ln-преобразованные доверительные пределы переведены обратно в линейную шкалу.

Полученные результаты показывают, что таблетки из примера 14.5 биоэквивалентны таблеткам OxyContin® 40 мг, принятым натошак.

Настоящее изобретение не ограничивается в объеме конкретными вариантами, раскрытыми на примерах, которые служат для иллюстрации некоторых аспектов изобретения, и любые эквивалентные варианты входят в объем изобретения. Действительно, специалистам будут очевидны различные модификации изобретения наряду с теми, которые здесь описаны и которые войдут в объем предлагаемой формулы изобретения.

Были процитированы множество источников, полное раскрытие которых для всех целей включено здесь ссылками.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением, содержащая матричную форму препарата с пролонгированным высвобождением, причем матричная форма препарата с пролонгированным высвобождением включает композицию, содержащую:

(1) по меньшей мере один полиэтиленоксид с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000;

(2) по меньшей мере один опиоидный анальгетик, представляющий собой оксикодон гидрохлорида, и лекарственная форма содержит 5-500 мг оксикодон гидрохлорида;

причем композиция содержит по меньшей мере 80 мас.% полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000.

2. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по п.1, в которой опиоидный анальгетик представляет собой оксикодон гидрохлорида и которая содержит более 5 мас.% оксикодон гидрохлорида.

3. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по п.1, которая содержит 10 мг оксикодон гидрохлорида и по меньшей мере 85 мас.% полиэтиленоксида.

4. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением

нием по п.1, которая содержит 15 или 20 мг оксикодон гидрохлорида.

5. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-4, в которой плотность матричной формы препарата с пролонгированным высвобождением равна или меньше 1.20 г/см³.

6. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-5, которая растворяется со скоростью, при которой при определении на аппарате USP 1 (с корзиной) при 100 об/мин в 900 мл модельного желудочного сока, не содержащего ферментов (SGF), при 37°C высвобождается 12.5-55 мас.% активного ингредиента через 1 ч, 25-65 мас.% активного ингредиента через 2 ч, 45-85 мас.% активного ингредиента через 4 ч и 55-95 мас.% активного ингредиента через 6 ч.

7. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-5, которая при тестировании в сравнительных клинических условиях биоэквивалентна коммерческому продукту OxyContin™.

8. Твердая лекарственная форма для перорального применения с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-5, которая содержит 10 мг оксикодон гидрохлорида, при тестировании в сравнительных клинических условиях биоэквивалентна эталонной таблетке, содержащей 10 мг оксикодон гидрохлорида в матричной форме препарата, включающей:

- a) оксикодон гидрохлорид: 10.0 мг/таблетку;
- b) лактозу (распылительная сушка): 69.25 мг/таблетку;
- c) повидон: 5.0 мг/таблетку;
- d) Eudragit® RS 30D (тверд.): 10.0 мг/таблетку;
- e) Triacetin®: 2.0 мг/таблетку;
- f) стеариловый спирт: 25.0 мг/таблетку;
- g) тальк: 2.5 мг/таблетку;
- h) стеарат магния: 1.25 мг/таблетку;

и в которой эталонную таблетку изготавливают путем следующих стадий:

1) Eudragit® RS 30D и Triacetin® объединяют, пропуская через сито 60 меш, и перемешивают на низкой скорости в течение примерно 5 мин или до достижения равномерного распределения;

2) оксикодон HCl, лактозу и повидон помещают в чашу гранулятора с кипящим слоем/сушителя (FBD) и суспензию распыляют на порошок в кипящем слое;

3) если нужно уменьшить размер частиц, то после распыления гранулят пропускают через сито #12;

4) сухой гранулят помещают в миксер;

5) одновременно требуемое количество стеарилового спирта расплавляют при температуре примерно 70°C;

6) расплавленный стеариловый спирт добавляют в гранулят при перемешивании;

7) воскообразный гранулят переносят в гранулятор с кипящим слоем/сушитель и дают остыть до комнатной температуры или ниже;

8) охлажденный гранулят просеивают через сито #12;

9) воскообразный гранулят помещают в смеситель/блендер и покрывают нужными количествами талька и стеарата магния в течение примерно 3 мин;

10) гранулят прессуют в 125-мг таблетки на подходящем аппарате для таблетирования.

9. Твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-8, которая содержит 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 45, 60, 80, 90, 120 или 160 мг оксикодон гидрохлорида.

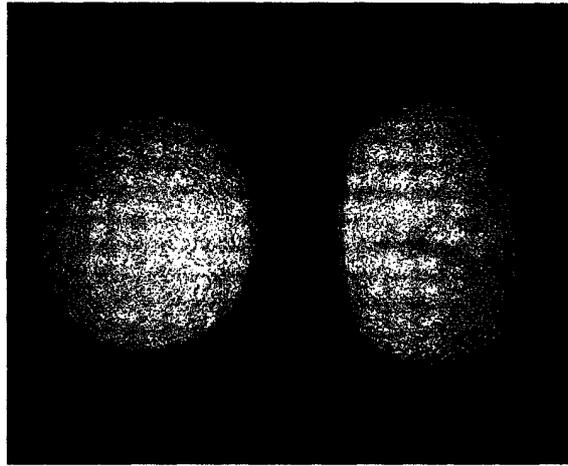
10. Твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-9, в которой опиоидный анальгетик является оксикодон гидрохлоридом, содержащим 14-гидроксикодонин в концентрации менее 25 м.д.

11. Твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-10 в виде таблетки, которая сверху покрыта слоем порошка полиэтиленоксида с образованием таблетки, содержащей внутреннюю часть таблетки и слой полиэтиленоксида, окружающий внутреннюю часть таблетки.

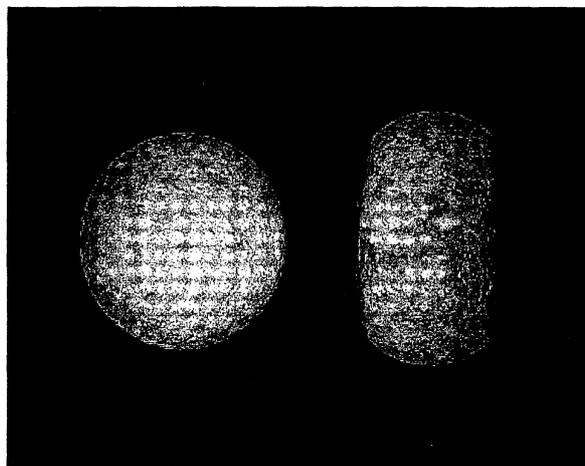
12. Твердая лекарственная форма с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-10, которая имеет форму двухслойной или многослойной таблетки, причем один из слоев содержит препарат с пролонгированным высвобождением, а один из других слоев содержит препарат немедленного высвобождения.

13. Способ лечения боли, в котором лекарственную форму по любому из пп.1-12 вводят пациенту.

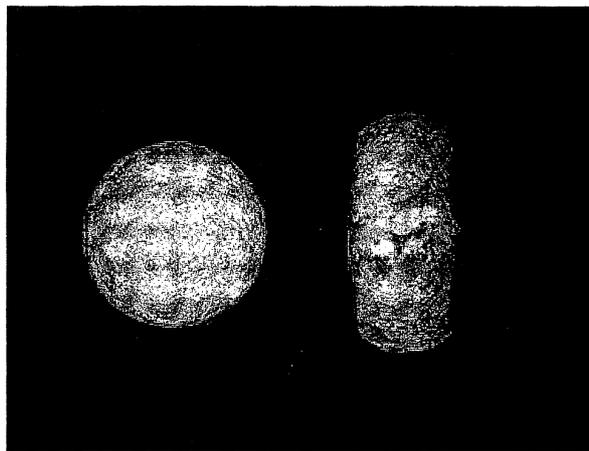
14. Применение высокомолекулярного полиэтиленоксида с молекулярной массой по данным реологии по меньшей мере 1000000 в качестве образующего матрицу вещества в производстве твердой лекарственной формы для перорального применения с пролонгированным высвобождением по любому из пп.1-12 для придания твердой лекарственной форме для перорального применения с пролонгированным высвобождением устойчивости к экстракции спиртом.



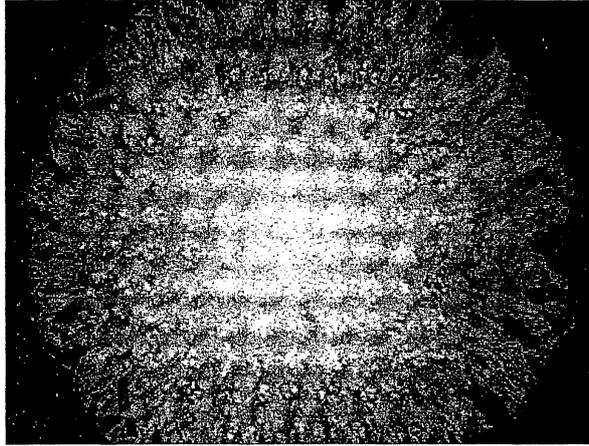
Фиг. 1



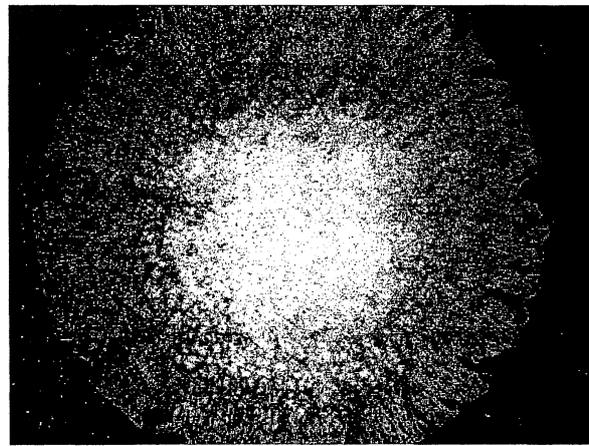
Фиг. 2



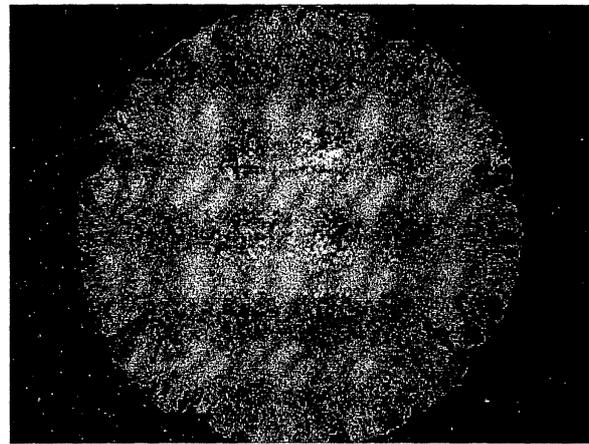
Фиг. 3



Фиг. 4

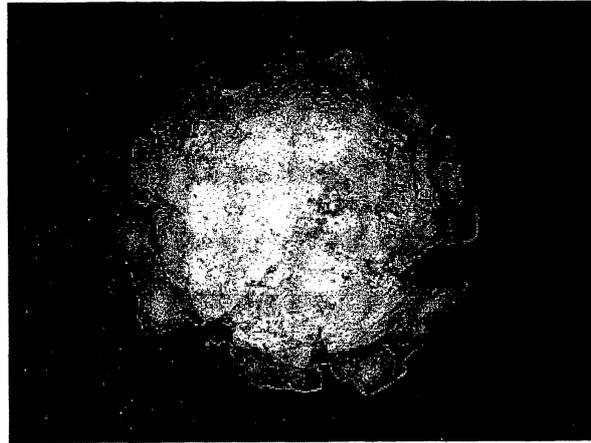


Фиг. 5

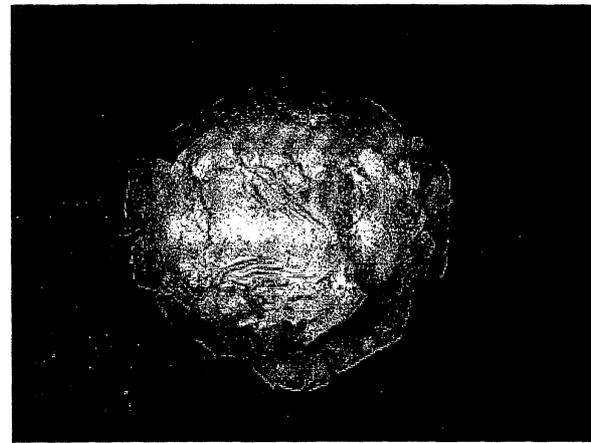


Фиг. 6

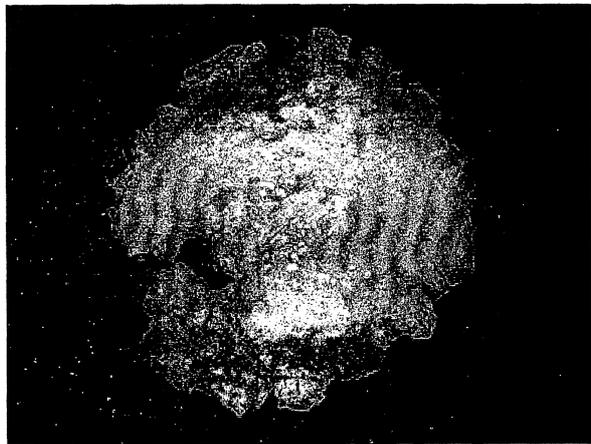
023807



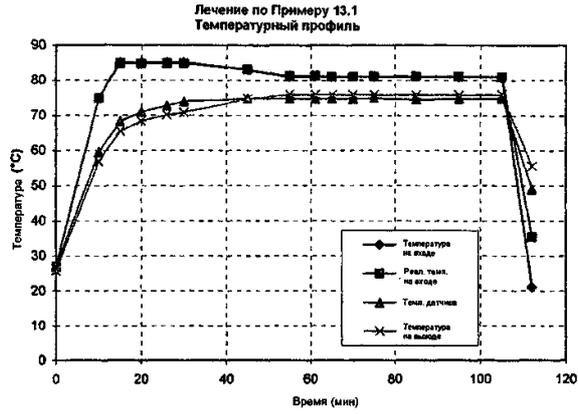
Фиг. 7



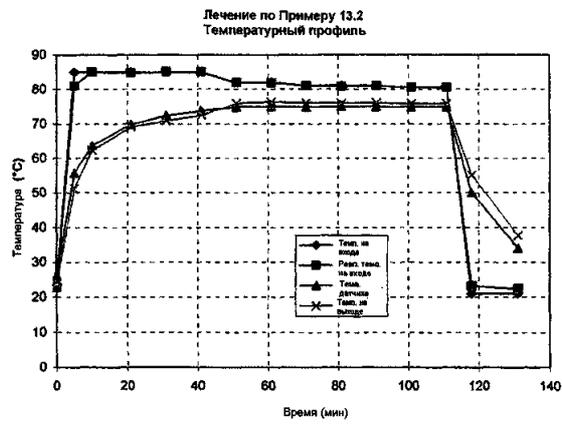
Фиг. 8



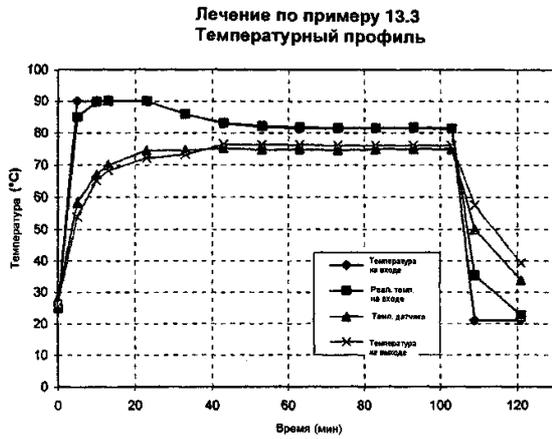
Фиг. 9



Фиг. 10

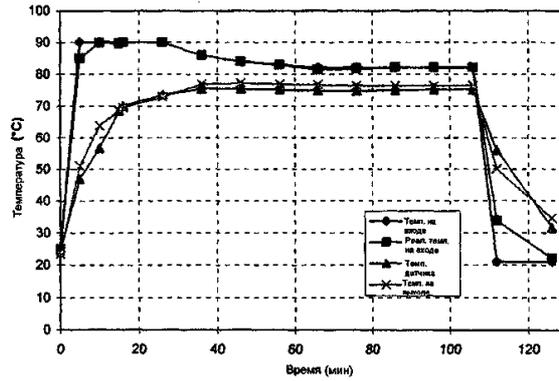


Фиг. 11



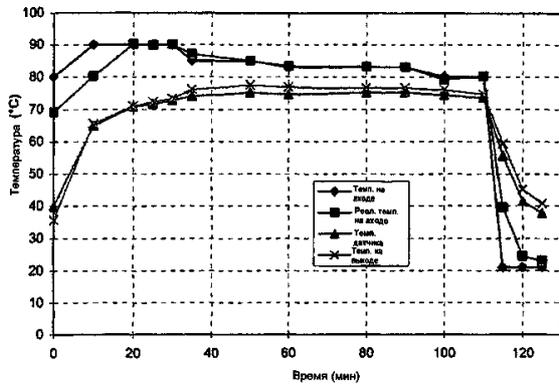
Фиг. 12

Лечение по примеру 13.4
Температурный профиль



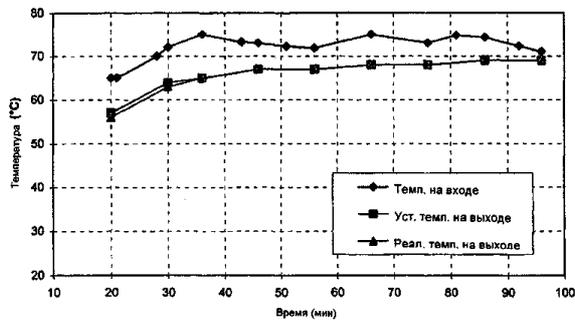
Фиг. 13

Лечение по примеру 13.5
Температурный профиль



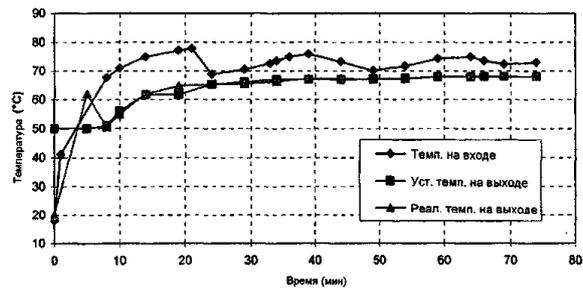
Фиг. 14

Лечение по примеру 14.1
Температурный профиль

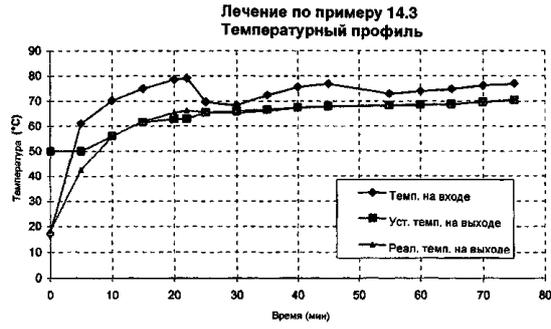


Фиг. 15

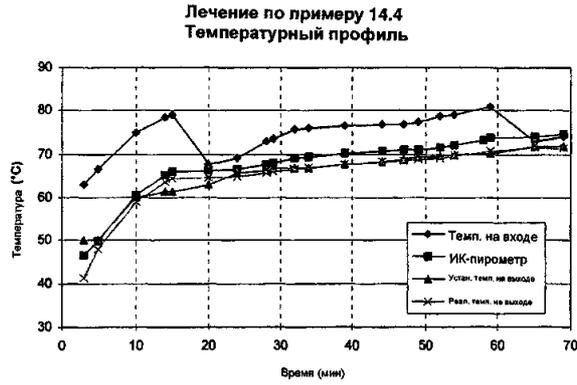
Лечение по примеру 14.2
Температурный профиль



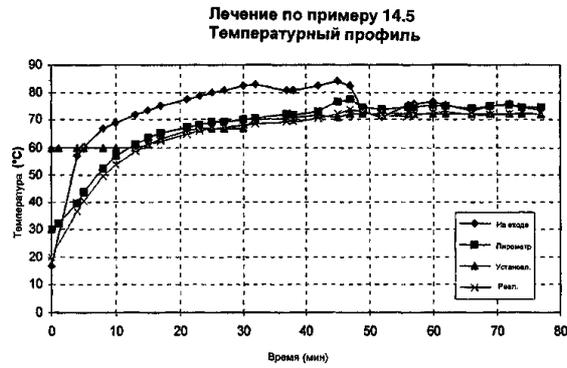
Фиг. 16



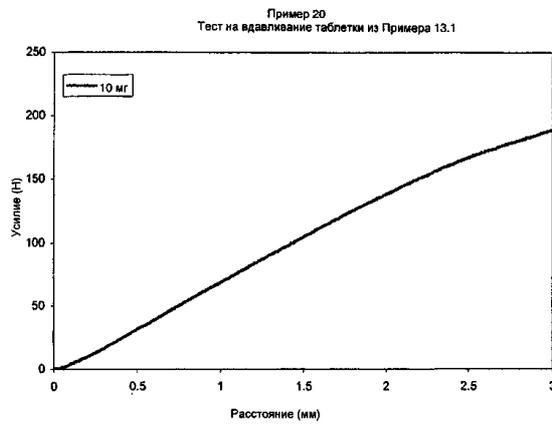
Фиг. 17



Фиг. 18

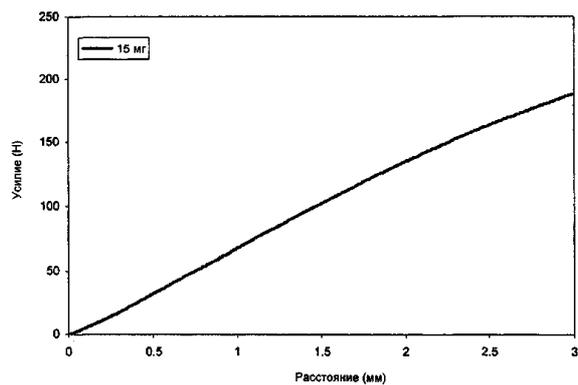


Фиг. 19



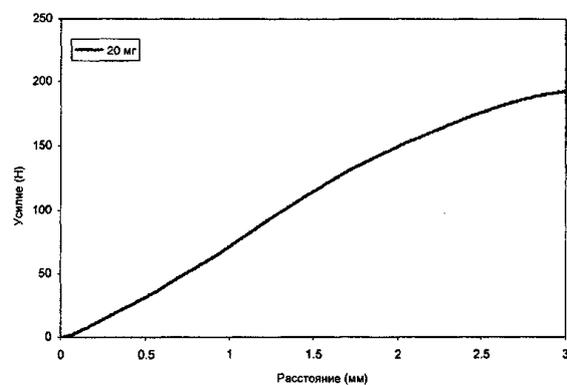
Фиг. 20

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 13.2



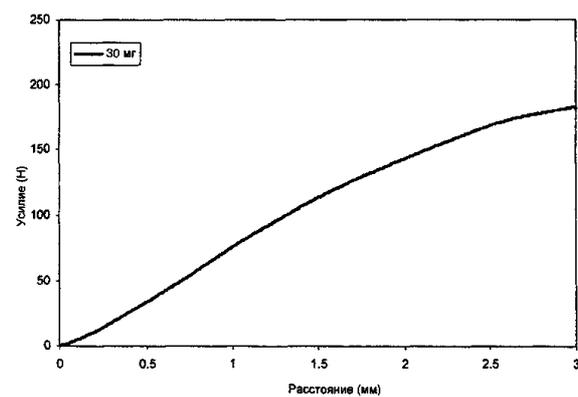
Фиг. 21

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 13.3



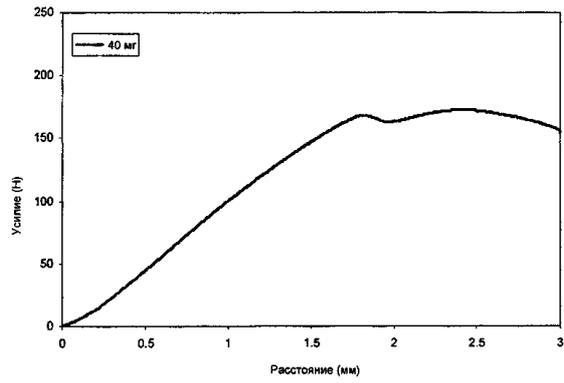
Фиг. 22

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 13.4



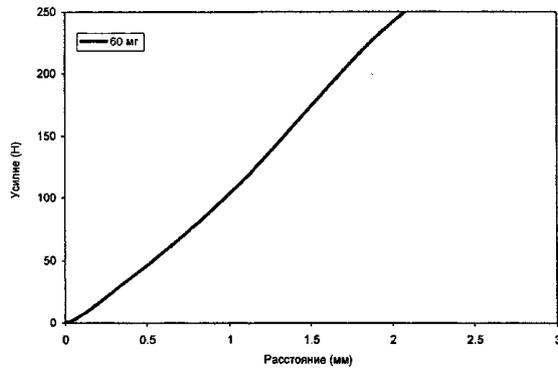
Фиг. 23

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 13.5



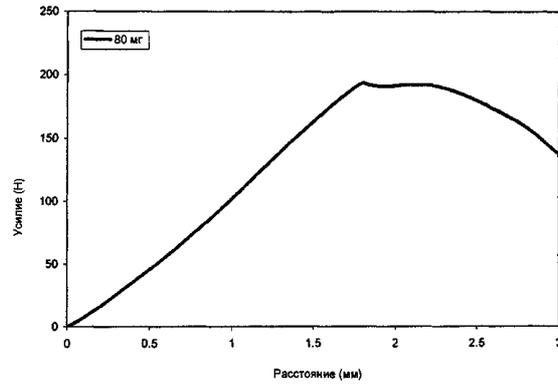
Фиг. 24

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 17.1



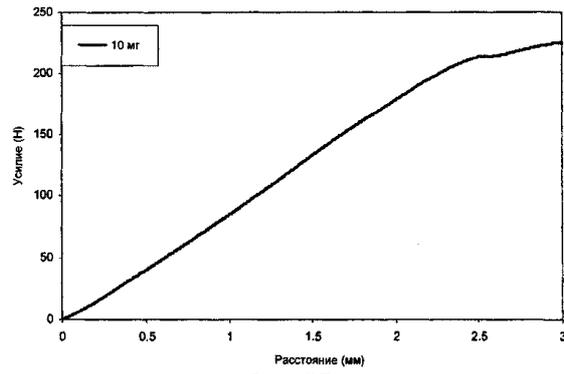
Фиг. 25

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 18.2



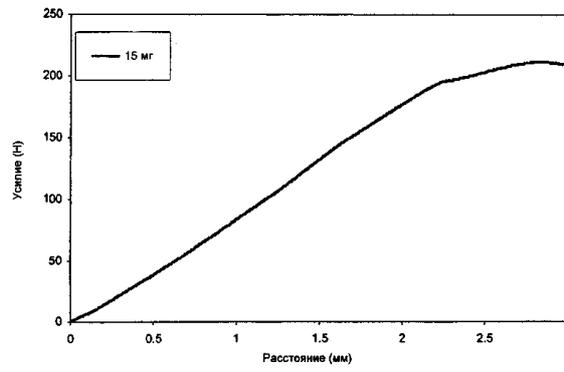
Фиг. 26

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 14.1



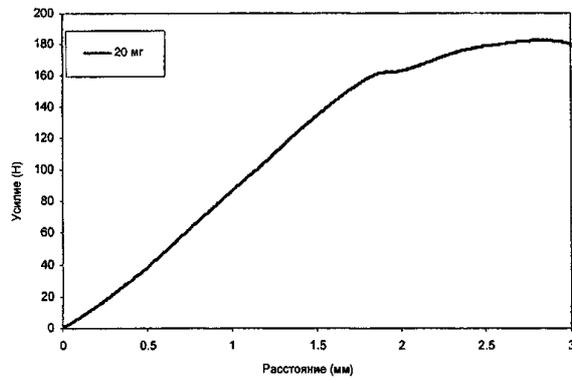
Фиг. 27

Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 14.2

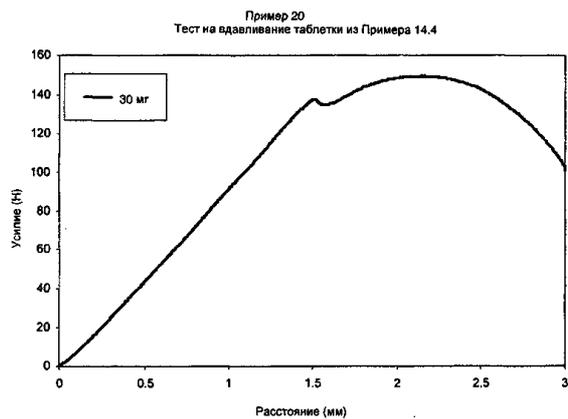


Фиг. 28

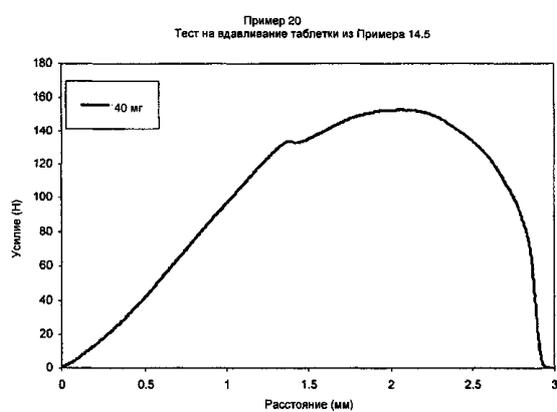
Пример 20
Тест на вдавливание таблетки из Примера 14.3



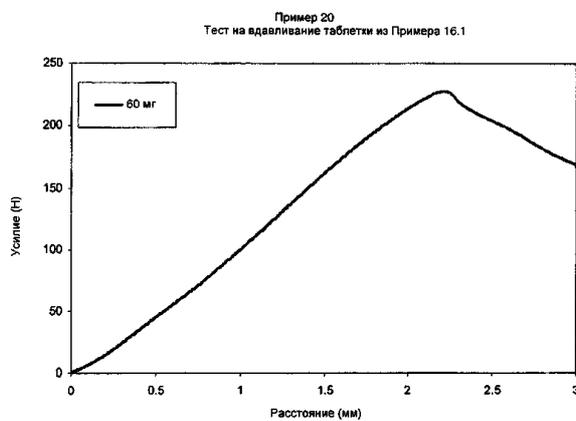
Фиг. 29



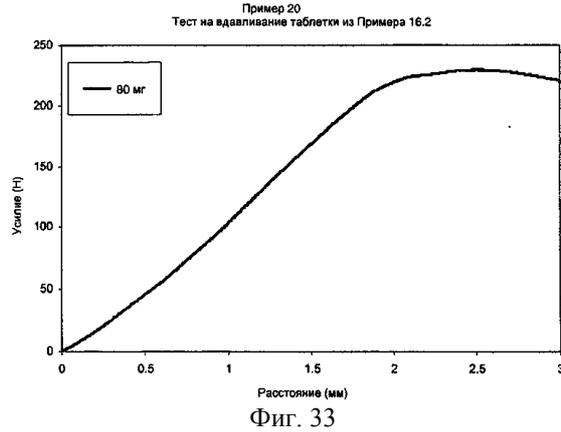
Фиг. 30



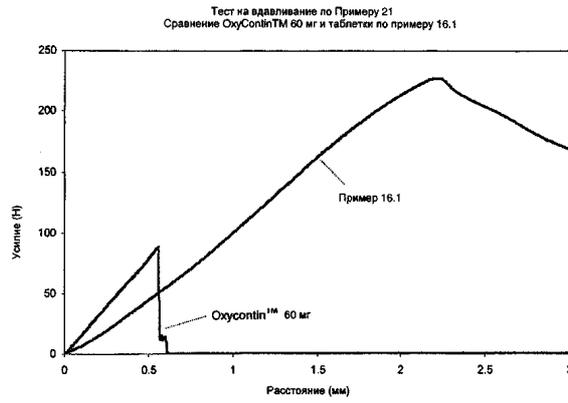
Фиг. 31



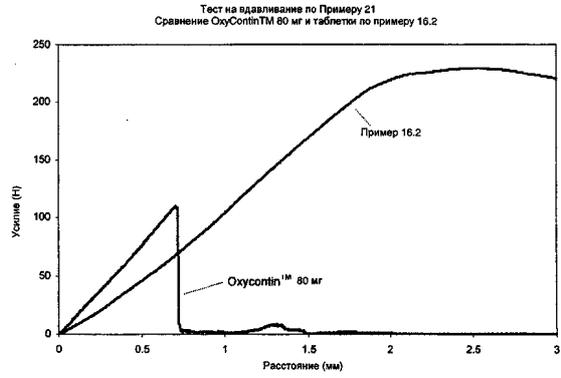
Фиг. 32



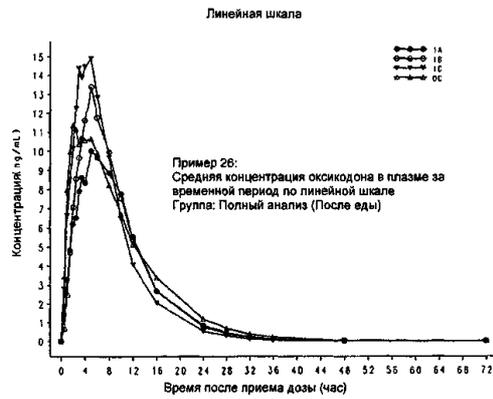
Фиг. 33



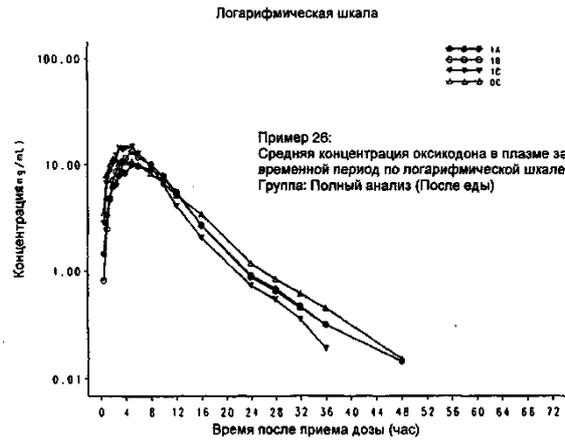
Фиг. 34



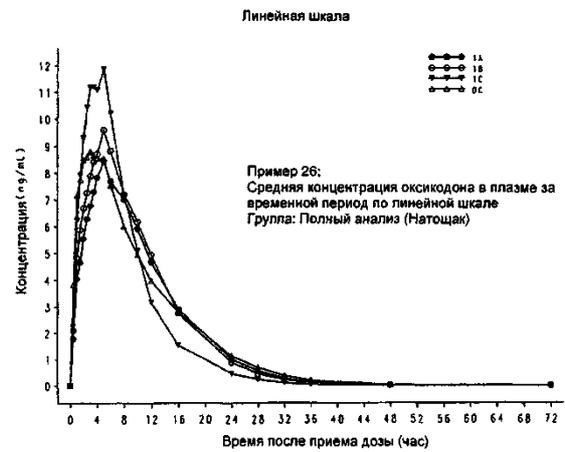
Фиг. 35



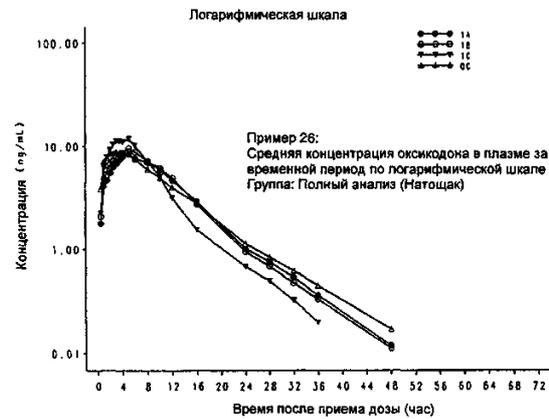
Фиг. 36



Фиг. 37

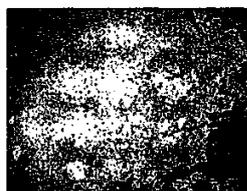


Фиг. 38

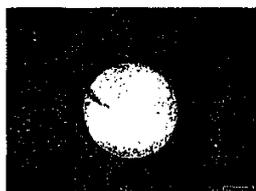


Фиг. 39

Пример 27: Репрезентативные изображения раздробленных таблеток



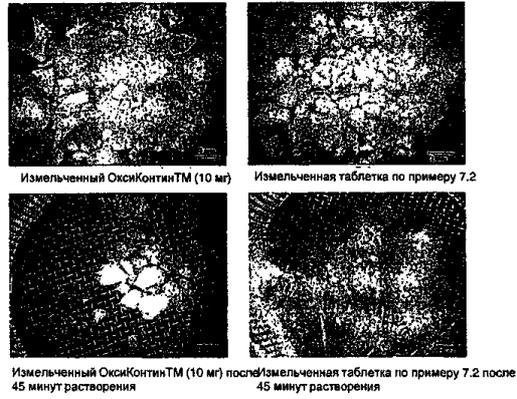
Раздробленный ОксиКонтинТМ (10 мг)



Раздробленная таблетка по примеру 7.2

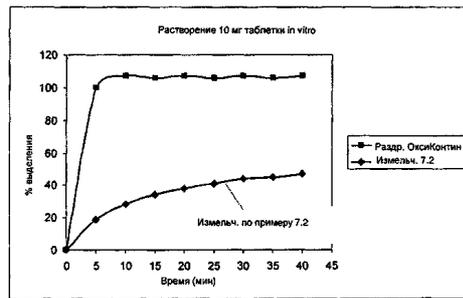
Фиг. 40

Пример 27: Репрезентативные изображения измельченных таблеток по примеру 7.2 и таблеток Оксиконтин™ 10 мг до и после 45 минут растворения



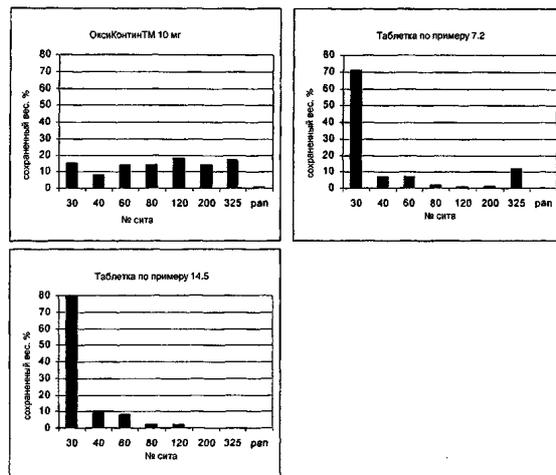
Фиг. 41

Пример 27: Профили растворения измельченных таблеток по примеру 7.2 и раздробленных таблеток Оксиконтин™ 10 мг



Фиг. 42

Пример 27: Графики распределения частиц по размерам в раздробленных таблетках



Фиг. 43