

## Галузь винаходу

Даний винахід стосується фармацевтичних дозованих форм з пролонгованим вивільненням, що містять гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль, способу їх виготовлення, а також їх застосування для введення людині.

## Передумови винаходу

Фармацевтичні дозовані форми з пролонгованим вивільненням є важливим засобом лікарів для лікування хвороб. Однією з головних переваг, притаманних фармацевтичним дозованим формам з пролонгованим вивільненням, на відміну від фармацевтичних дозованих форм з миттєвим вивільненням, є покращення дотримання пацієнтом режиму лікування, завдяки зменшеній частоті введення.

Існують різноманітні технології одержання дозованих форм з пролонгованим вивільненням. Властивості пролонгованого вивільнення можуть забезпечуватись так званими системами матриць з пролонгованим вивільненням, покриттями з пролонгованим вивільненням, осмотичними дозованими формами, багатошаровими дозованими формами тощо.

При розробці композиції з пролонгованим вивільненням, зазвичай необхідно вибрати відповідну технологію формування відповідних фізико-хімічних та фізіологічних властивостей певних фармацевтично активних агентів. Це передбачає значну роботу спеціаліста по формуванню. Це буде зробити ще більш складніше, якщо дозована форма містить фармацевтично активні агенти, такі як опіоїди, які теоретично можна використати, тобто що не використовують у медичних цілях.

Тому є постійний інтерес в фармацевтичних дозованих формах, що містять опіоїдні анальгетики як фармацевтично активні агенти, що забезпечують властивості пролонгованого вивільнення та враховують можливість потенційного зловживання опіоїдами.

## Резюме винаходу

Задачею даного винаходу є забезпечення фармацевтичних дозованих форм з пролонгованим вивільненням та способів їх одержання.

Ці та інші задачі, як стане ясно з подальшого опису, досягаються об'єктами незалежних пунктів формули винаходу.

До певної міри, даний винахід оснований на знахідці, що фахівець може одержати фармацевтичні дозовані форми з пролонгованим вивільненням, що містять гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, які поєднують різні корисні аспекти. Ці аспекти включають стабільність, стійкість до спирту, стійкість до підробки тощо.

У першому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та де
- c) фармацевтична композиція є резистентною до спирту.

У другому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна присутні у фармацевтичній композиції з масовим співвідношенням в діапазоні від приблизно 2:1 до приблизно 1:3, бажано приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

У варіанті втілення цього другого аспекту, композиція може містити матриця з пролонгованим вивільненням та/або покриття з пролонгованим вивільненням.

У третьому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У четвертому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де

с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах має менше ніж 2,0 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

У п'ятому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- с) фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

У першому варіанті п'ятого аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідна,
- с) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; та
- д) де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

У другому варіанті п'ятого аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну;
- с) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; та
- д) де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці;
- е) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням наносять у формі покриття з пролонгованим вивільненням, що розташоване поверх матриці з пролонгованим вивільненням; та
- ф) де композицію необов'язково отверджують.

Покриття з пролонгованим вивільненням розташоване або на кожному матриці з пролонгованим вивільненням, якщо матриця з пролонгованим вивільненням виготовлено у формі мульти-частинок, таких як гранули, або на лікарській формі, що містить матриця з пролонгованим вивільненням, якщо мульти-частинки матриці з пролонгованим вивільненням, такі як гранули, пресовані у таблетку. Покриття потім наносять на монолітну лікарську форму.

У першому варіанті втілення п'ятого аспекту винаходу та першого та другого варіантів, гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

Окрім цього або альтернативно першому варіанту втілення, у другому варіанті втілення п'ятого аспекту винаходу та першого та другого варіантів, фармацевтична композиція може бути резистентною до спирту.

Окрім цього або альтернативно першому або другому варіанту втілення, у третьому варіанті втілення п'ятого аспекту винаходу та першого та другого варіантів, фармацевтична композиція може після зберігання в стресових умовах вивільнювати фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

Окрім цього або альтернативно першому, другому або третьому варіанту втілення, у четвертому варіанті втілення п'ятого аспекту винаходу та першого та другого варіантів, фармацевтична композиція може після зберігання в стресових умовах мати менше ніж 3,0 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

Винахід також стосується способу виготовлення оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, що включає щонайменше наступні стадії:

- а) одержання гранул, які містять щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну та щонайменше налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну,
- б) необов'язково відбір гранул стадії а) по суті однаково розміру;
- с) необов'язково пресування вказаних гранул стадії а) або стадії б) з одержанням оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням у формі таблетки,
- д) необов'язково тепла обробка вказаних гранул стадії с);

е) необов'язково розміщення покриття з пролонгованим вивільненням або на гранулах стадії б) що могли бути підданими теплової обробці або на пресованих гранулах стадії с) що могли бути підданими теплової обробці;

ф) необов'язково отвердження композиції.

У одному варіанті втілення, гранули стадії а) одержують шляхом вологого або сухого гранулювання. У іншому варіанті втілення, гранули одержують екструзією з розчину або розплаву.

У одному варіанті втілення, гранули необов'язково просіюють з метою відбору гранул з по суті однаковим розміром. Наприклад, відбирають гранули з середнім розміром в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 2 мм, більш бажано в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 1 мм.

Інший аспект даного винаходу стосується фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням, одержаних за способами даного винаходу.

Такі фармацевтичні композиції можуть бути резистентними до спирту як описано далі. Вони також можуть мати фізичну та хімічну стабільність.

Фармацевтичні композиції використовуються для лікування помірного або жорсткого болю, зокрема, раковий біль, невропатичний біль, вісцеральний біль або біль в кістках. При лікуванні цих типів болю фармацевтичні композиції можуть сприятливо впливати на побічні ефекти, такі як констипація, затримка сечі, пригнічення дихання та кишкова функція, з огляду на те, що вони можуть виникнути при використанні тільки гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

Детальний опис винаходу

Даний винахід ілюстративно описано далі, та може використовуватись при відсутності будь-якого елемента або елементів, обмеження або обмежень, спеціально не описаних в даному документі.

Даний винахід описано відповідними варіантами втілення та з посиланням на певні фігури, проте винахід не обмежено ними, а тільки формулою. Описані в даному документі терміни розуміють у їх звичайному сенсі, доки не вказано протилежне.

Коли термін "включає" використано у даному описі та формулі, це не означає, що виключено інші елементи. Якщо у даному документі вказано, що група включає щонайменше певну кількість варіантів, це також означає, що група бажано складається тільки з цих варіантів.

В контексті даного винаходу термін "приблизно" означає інтервал погрішності, який на думку фахівця все ще забезпечує одержання технічного результату. Термін зазвичай вказує на відхилення від вказаного чисельного значення на рівні  $\pm 10\%$ , та бажано  $\pm 5\%$ .

Термін "вивільнення *in vitro*" а також подібні вирази, стосуються рівню вивільнення з яким фармацевтично активний агент, наприклад, гідроморфон HCl, вивільнюється з фармацевтичної композиції, коли рівень вивільнення *in vitro* досліджують за допомогою лопатного перемішування згідно з Європейською Фармакопеєю, як описано у виданні Ph. Eur. 2,9,3 6. Швидкість лопати зазвичай встановлюють на рівні 75 або 100 об./хв. у 500 мл або 900 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) з рН 1,2. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ на колонці C18, елюювали 30мМ фосфатним буфером в ацетонітрилі (70:70; рН 2,9) зі швидкістю потоку 1,0 мл/хв. та вимірювали при 220 нм. Спеціально вказано, якщо в контексті даного винаходу рівні вивільнення *in vitro* визначають, використовуючи інший тестовий спосіб (такий як ШШС з 40 % (о/о) етанолу).

Кількість рідини розчинення та швидкість обертання мішалки з лопатями залежить від кількості досліджуваного активного агента. Наприклад, фармацевтичні композиції, що містять до 16 мг гідроморфон HCl, досліджують при 75 об./хв. в 500 мл розчинника, у той час як вищі дози досліджують при 100 об./хв. в 900 мл розчинника.

Термін "штучний шлунковий сік, рН 1,2" стосується 0,1 N HCl, рН 1,2.

В контексті даного винаходу, терміни "миттєве вивільнення" або "звичайне вивільнення" стосуються фармацевтичних композицій з вивільненням активних сполук, спеціально не модифікованим певним дизайном лікарської форми та/або способами виготовлення. Для оральних лікарських форм це означає, що профіль розчинення активних сполук значно залежить від їх внутрішніх властивостей. Зазвичай, терміни "миттєве вивільнення" або "звичайне вивільнення" стосуються фармацевтичних композицій з вивільненням *in vitro* >75 мас. % фармацевтично активних агентів через 45 хв.

В контексті даного винаходу, терміни "пролонговане вивільнення" та "контрольоване вивільнення" використовують взаємозамінно, та стосуються фармацевтичних композицій з повільнішим вивільненням активних агентів, у порівнянні зі звичайним вивільненням фармацевтичних композицій, що вводились однаковим шляхом. Пролонговане або контрольоване вивільнення одержують певною конструкцією та/або способом виготовлення. Зазвичай, терміни "пролонговане вивільнення" та "контрольоване вивільнення" стосуються фармацевтичних композицій з вивільненням *in vitro* <75 мас. % фармацевтично активного агента через 45 хв.

Властивості пролонгованого вивільнення одержують різними способами, такими як нанесення покриття, яке потім позначають як покриття з пролонгованим вивільненням, матриці, який потім

позначають як матриця з пролонгованим вивільненням, або наприклад, за допомогою осмотичної структури фармацевтичної композиції.

Для одержання властивостей "пролонгованого або контрольованого вивільнення", фахівець зазвичай використовує відомі для лікарських форм з пролонгованим вивільненням матеріали, які містять, наприклад, матриця з пролонгованим вивільненням та/або покриття з пролонгованим вивільненням. Типові приклади таких "матеріалів з пролонгованим або контрольованим вивільненням" включають гідрофобні полімери, такі як етилцелюлоза, гідрофільні полімери, такі як гідроксипропілцелюлоза тощо. Природа "матеріалу з пролонгованим або контрольованим вивільненням" залежить від того, чи властивості вивільнення забезпечуються "матриком з пролонгованим вивільненням" або "покриттям з пролонгованим вивільненням". Термін "матеріали з пролонгованим вивільненням" таким чином описує обидва типи матеріалів. Термін "матеріал матриці з пролонгованим вивільненням" вказує на те, що матеріал використовують для одержання матриці з пролонгованим вивільненням. Більш того, термін "матеріал покриття з пролонгованим вивільненням" вказує на те, що матеріал використовують для одержання покриття з пролонгованим вивільненням.

Терміни "композиція матриці з пролонгованим вивільненням" або "композиція матриці з контрольованим вивільненням" стосується фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням або з контрольованим вивільненням, та щонайменше один гідроморфон та налоксон або їх фармацевтично прийнятні солі або похідні. Терміни "матеріал з пролонгованим вивільненням" та "матеріал з контрольованим вивільненням" використовують взаємозамінно. В "композиції матриці з пролонгованим вивільненням" або "композиції матриці з контрольованим вивільненням", "матеріал з пролонгованим вивільненням" або "матеріал з контрольованим вивільненням" комбінують з фармацевтично активними агентами для одержання суміші з якої вивільнюється фармацевтично активний агент протягом тривалого періоду часу, такого як наприклад, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 або 24 години.

Потрібно розуміти, що матеріал діє як матеріал з контрольованим або пролонгованим вивільненням, якщо профіль розчинення фармацевтично активних агентів є уповільненим у порівнянні з композицією з миттєвим або звичайним вивільненням. Якщо матеріал з контрольованим або пролонгованим вивільненням використовують для одержання матриці з пролонгованим або контрольованим вивільненням, його вважають матеріалом матриці з пролонгованим або контрольованим вивільненням.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, що використовують для встановлення спеціального профілю пролонгованого або контрольованого вивільнення не є обов'язково матеріалом з пролонгованим або контрольованим вивільненням.

Зрозуміло, що матриця з пролонгованим або контрольованим вивільненням необов'язково складається з тільки фармацевтично активних агентів та матеріалу з пролонгованим або контрольованим вивільненням. Матрикс з пролонгованим або контрольованим вивільненням може містити додатково фармацевтично прийнятні ексципієнти, такі як наповнювачі, лубриканти, гліданти, тощо.

Терміни "композиція покриття з пролонгованим вивільненням" або "композиція покриття з контрольованим вивільненням" стосується фармацевтичної композиції, яка містить щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням або матеріал з контрольованим вивільненням, та щонайменше один гідроморфон та налоксон або їх фармацевтично прийнятні солі або похідні. Терміни "матеріал з пролонгованим вивільненням" та "матеріал з контрольованим вивільненням" використовують взаємозамінно. У "композиції покриття з пролонгованим вивільненням" або "композиції покриття з контрольованим вивільненням", "матеріал з пролонгованим вивільненням" або "матеріал з контрольованим вивільненням" наносять на фармацевтично активні агенти з утворення дифузійного бар'єру. Не в композиціях матриці з пролонгованим вивільненням, активні агенти не змішують ретельно з матеріалом з пролонгованим вивільненням та покриттям з пролонгованим вивільненням, та не утворюють тривимірної структури, всередині якої розподілені активні агенти. Матеріал з пролонгованим вивільненням утворює шар поверх активних інгредієнтів. Фармацевтично активний агент вивільнюється з композиція покриття з пролонгованим вивільненням протягом тривалого періоду часу, такі як наприклад, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 or 24 години.

Зрозуміло, що матеріал діє як матеріал з пролонгованим або контрольованим вивільненням, якщо профіль розчинення фармацевтично активних агентів уповільнюється у порівнянні з композиціями з миттєвим або звичайним вивільненням. Якщо матеріал з пролонгованим або контрольованим вивільненням використовують для одержання а покриття з пролонгованим або контрольованим вивільненням, його розглядають як матеріал покриття з пролонгованим або контрольованим вивільненням.

Фармацевтично прийнятні ексципієнти, що використовують для встановлення спеціального профілю пролонгованого або контрольованого вивільнення, не є обов'язково матеріалом з пролонгованим або контрольованим вивільненням.

Коли вказують, що покриття з пролонгованим вивільненням розташоване на фармацевтично активних агентах, це не потрібно розуміти як те, що покриття обов'язково напярму нашаровують на такі фармацевтично активні агенти. Звісно, якщо фармацевтично активні агенти нашаровують на носії, такі як дрібні драже, покриття може розташовуватись безпосередньо на них. Однак, фармацевтично активні агенти можуть бути спочатку включеними у полімерний шар або наприклад, матриця з пролонгованим вивільненням. Потім покриття з пролонгованим вивільненням наносять на, наприклад, гранули, що містять матриця з пролонгованим вивільненням, або на таблетки, виготовлені з таких гранул, наприклад, шляхом компресії.

Фармацевтичну композицію з покриттям з контрольованим або пролонгованим вивільненням одержують шляхом комбінування фармацевтично активних агентів з носіями, такими як дрібні драже, та розміщення покриття з пролонгованим вивільненням на вказані комбінації. Такі покриття виготовляють з полімерів, таких як етери целюлози, де бажаною є етилцелюлоза, акрилові смоли, інші полімери та їх суміші. Такі покриття з контрольованим або пролонгованим вивільненням можуть містити додаткові ексціпієнти, такі як поро-утворювачі, зв'язувальні речовини тощо.

Потрібно розуміти, що термін "композиція матриці з пролонгованим вивільненням" або "композиція матриці з контрольованим вивільненням" не виключає фармацевтичних композицій з матрицею з пролонгованим або контрольованим вивільненням та додатковим покриттям з пролонгованим або контрольованим вивільненням, нанесеним на матрицю. Також термін "композиція покриття з пролонгованим вивільненням" або "композиція покриття з контрольованим вивільненням" не виключає фармацевтичних композицій з покриттям з пролонгованим або контрольованим вивільненням, нанесеним на матрицю з пролонгованим вивільненням або матрицю з контрольованим вивільненням.

Фактично, винахід у різних варіантах втілення стосується композиції матриці з пролонгованим вивільненням, яка також містить покриття з пролонгованим вивільненням.

Терміни "дозована форма з пролонгованим вивільненням" та "дозована форма з контрольованим вивільненням" використовують взаємозамінно та стосуються форми введення фармацевтичної композиції даного винаходу, яка містить щонайменше один фармацевтично активний агент у формі з пролонгованим вивільненням як, наприклад, у формі "композиції матриці з пролонгованим вивільненням", у формі "композиції покриття з пролонгованим вивільненням, їх комбінації або у інших композиціях з пролонгованим вивільненням, таких як осмотичні композиції. Терміни "композиція матриці з пролонгованим вивільненням" та "дозована форма з пролонгованим вивільненням" використовують взаємозамінно, якщо дозована форма з пролонгованим вивільненням складається по суті з композиції матриці з пролонгованим вивільненням. Це означає, що а дозована форма з пролонгованим вивільненням може містити окрім матриці з пролонгованим вивільненням, наприклад, косметичні покриття та фармацевтично прийнятні ексціпієнти, такі як наповнювачі, лубриканти, тощо.

Для деяких варіантів втілення, термін "дозована форма з матрицею з пролонгованим вивільненням" може означати, що дозована форма містить матрицю з пролонгованим вивільненням як єдину структуру відповідальну за пролонговане вивільнення. Це, однак, не виключає того, що дозована форма може містити частину з миттєвим вивільненням, як описано далі.

Для деяких варіантів втілення, термін "дозована форма з покриттям з пролонгованим вивільненням" може означати, що дозована форма містить покриття з пролонгованим вивільненням як єдину структуру відповідальну за пролонговане вивільнення. Це, однак, не виключає того, що дозована форма може містити частину з миттєвим вивільненням, як описано далі.

Вказані швидкості вивільнення стосуються композиції, такої як монолітна таблетка або багаточастинкова форма. Швидкості вивільнення вибирають так, щоб вводити фармацевтичну композицію, наприклад, два рази або один раз на добу, тобто кожні 12 години або кожні 24 години. Зазвичай, вивільнення здійснюється через матрицю з пролонгованим або контрольованим вивільненням та/або покриття, ерозію матриці з пролонгованим або контрольованим вивільненням та/або покриття або їх комбінації.

Оральні тверді дозовані форми можуть бути у формі таблетки, гранули, багаточастинкових форм, міні-таблеток тощо. Міні-таблетки означають дозовані форми, що містять фармацевтично активні агенти у матриці з пролонгованим вивільненням, необов'язково з покриттям з пролонгованим вивільненням розташованим поверх. Вони мають круглу форму товщиною від приблизно 1 до приблизно 5 мм та діаметр приблизно 1-5 мм. Товщина та діаметр також можуть мати наступні значення: від приблизно 1 до приблизно 4 мм, від приблизно 1 до приблизно 3 мм та приблизно 2 мм. Багаточастинкові форми та/або міні-таблетки можуть бути наповнені у, наприклад, капсули, з додаванням інших ексціпієнтів для утворення, наприклад, таблетки або наповнення у капсули.

У бажаному варіанті втілення, дозовані форми за винаходом містять матриця з пролонгованим вивільненням з покриттям з контрольованим вивільненням.

Термін "теплова обробка" використовують в контексті композиції матриці з пролонгованим вивільненням, підданого тепловій обробці. Термін "отвердження" використовують в контексті композиції покриття з пролонгованим вивільненням, підданого тепловій обробці, та стосується впливу тепла на коалесценцію покриття. Якщо композиція містить матриця з пролонгованим вивільненням та

покриття з пролонгованим вивільненням, термін "теплова обробка" або "підданий тепловій обробці" означає, що матриця з пролонгованим вивільненням був підданий тепловій обробці перед нанесенням покриття з пролонгованим вивільненням.

Фармацевтичні композиції винаходу, та зокрема, ті що представлені оральними дозованими формами, можуть бути резистентними до спирту.

Термін "резистентність до спирту" та його граматичні варіанти стосується властивості фармацевтичної композиції винаходу вивільняти приблизно однакову або меншу кількість фармацевтично активних агентів *in vitro*, де швидкість вивільнення *in vitro* тестували у 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 та до 40 % (о/о) етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С, у порівнянні з швидкістю вивільнення *in vitro* тестованою в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 з 0 % (о/о) етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37° С. Кількість рідини розчинення та швидкість обертання лопатного апарату залежить від кількості досліджуваного активного агента. Наприклад, фармацевтичні композиції, що містять до 16 мг гідроморфон НСІ тестують при 75 об./хв. в 500 мл рідини для розчинення, у той час як вищі дози тестують при 100 об./хв. в 900 мл розчинника.

Резистентність до екстракції спиртом, наприклад, при тестуванні шляхом піддавання композиції дії штучного шлункового соку (ШШС), рН 1,2 з 40 % етанолу. Звичайним способом одержання "500 мл штучного шлункового соку (ШШС), рН 1,2 з 40 % етанолу" є змішування 600 мл ШШС з 420 мл 95 % суміші етанол/вода (що забезпечує 400 мл 100 % етанолу) та відбирання 500 мл суміші. Вплив додавання додаткових 20 мл води з 95 % етанолом буде мінімальним в процентах ШШС та етанолу у 500 мл суміші.

Звичайним способом одержання 900 мл штучного шлункового соку (ШШС), рН 1,2 з 40 % етанолу" є змішування 600 мл ШШС з 420 мл 95 % суміші етанол/вода (що забезпечує 400 мл 100 % етанолу) та відбирання 900 мл суміші. Вплив додавання додаткових 20 мл води з 95 % етанолом буде мінімальним в процентах ШШС та етанолу у 100 мл суміші.

У певних варіантах втілення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше два фармацевтично активних агенти, зокрема, гідроморфон та налоксон або їх фармацевтично прийнятні солі або похідні, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, об'єднані з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де співвідношення кількості гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* дозованої форми в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37° С, у порівнянні з кількістю гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених через 0,5, 1 or 2 години *in vitro* розчинення дозованої форми в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 з 0 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37° С становило приблизно 2:1 або менше, приблизно 1,5:1 або менше, приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше, та де співвідношення кількості налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37° С, у порівнянні з кількістю налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної через 0,5, 1 або 2 години *in vitro* розчинення дозованої форми в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37° С, становило приблизно 2:1 або менше, приблизно 1,5:1 або менше, приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше. Бажано, співвідношення становило приблизно 1:1 або менше такі як 1:1,5 або 1:2 для гідроморфону та/або налоксону.

Даний винахід як описано у даному документі відносно всіх аспектів та варіантів втілення включає застосування будь-яких фармацевтично прийнятних солей або похідних гідроморфону та налоксону. Будь-який варіант втілення винаходу, що стосується гідроморфону та налоксону, також стосується їх солей та бажано солей гідро хлориду, доки не вказано протилежне.

Фармацевтично прийнятні солі включають, проте не обмежуються наступними: солі неорганічної кислоти, такі як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат тощо; солі органічної кислоти, такі як формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат тощо; сульфонали, такі як метансульфонат, бензенсульфонат, п-толуолсульфонат, тощо; солі амінокислот, такі як аргінат, аспаргінат, глутамат тощо, та солі металів, такі як сіль натрію, сіль калію, сіль цезію тощо; солі лужно-земельних металів, такі як сіль кальцію, сіль магнію тощо; солі органічних амінів, такі як сіль триетиламіну, сіль піридину,

сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, сіль N, N'-добензолетилендіамну тощо.

Фармацевтично прийнятні похідні гідроморфону та налоксону включають їх естери, а також модифіковані форми, такі як глікозилзовані, пегильовані або хезилатовані форми гідроморфону та налоксону.

Як посилаються на фармацевтично активний агент, такий як гідроморфон, це завжди також включає посилання на фармацевтично прийнятну сіль або похідну вільної основи цього фармацевтично активного агента, доки спеціально не вказано, що посилання на фармацевтично активний агент, такий як "гідроморфон" повинно стосуватись тільки вільної основи.

Застосування солей гідрохлориду як гідроморфону так і налоксону є бажаним.

У бажаному варіанті втілення, фармацевтичні дозовані форми містять гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, як єдині фармацевтично активні агенти.

Фармацевтичні композиції може містити приблизно 1 до приблизно 64 мг, так як приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 40 мг, приблизно 48 мг або приблизно 64 мг гідроморфон гідро хлориду, або еквімолярну кількість будь-якої іншої фармацевтично прийнятної солі або похідної включаючи, проте не обмежуючись, гідратами та сольватами або вільною основою. Де посилаються на кількість гідроморфон гідро хлориду, це стосується безводного гідроморфон гідрохлориду. Якщо використовують гідровану форму гідроморфон гідрохлориду, його використовують у кількості еквівалентній вищенаведеному безводному гідроморфон гідрохлориду.

Фармацевтичні композиції можуть містити приблизно 1 до приблизно 256 мг, так як приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 48 мг, приблизно 64 мг, приблизно 96 мг, приблизно 128 або приблизно 256 мг налоксон гідрохлориду або еквімолярну кількість будь-якої іншої фармацевтично прийнятної солі або похідної включаючи, проте не обмежуючись, гідратами та сольватами або вільною основою. Де посилаються на кількість налоксон гідро хлориду, це стосується безводного налоксон гідрохлориду. Якщо використовують гідровану форму налоксон гідрохлориду, його використовують у кількості еквівалентній вищенаведеному безводному налоксон гідрохлориду.

У деяких варіантах втілення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С, становить:

через годину: 25-55мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 45-75мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 55-85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 60-90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 70-100мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин більше ніж 85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: більше ніж 90мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

У деяких варіантах втілення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону та/або його фармацевтично прийнятної солі або похідної або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С, становила:

через годину: 30-50мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 50-70мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 60-80мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 65-85мас. % фармацевтично активних агентів,

через 6 годин 75-95мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин більше ніж 90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: більше ніж 95мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

У деяких варіантах втілення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С, становить:

через годину: 10-30мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 34-54мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 53-73мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 65-85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 75-95мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин 80-100мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: більше ніж 90мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

У деяких варіантах втілення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С, становить:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Бажано, кількість вивільнених фармацевтично активних агентів *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод Ph. Eur. при 100 об./хв. при 37° С, становила:

через годину: 8-42мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 18-52мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 33-67мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години: 38-72мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин: 43-77мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин: 53-87мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: 63-97мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 12 годин: 73-100мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у



вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Більш бажано, кількість фармацевтично активних агентів вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С становить:

- через годину: 15-37мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 2 години: 25-47мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 3 години: 38-62мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 4 години 42-66мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 6 годин 50-74мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 8 годин 60-84мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 10 годин: 68-92мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 12 годин: 78-100мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Ще більш бажано, кількість фармацевтично активних агентів вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С становить:

- через годину: 19-33мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 2 години: 29-43мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 3 години: 43-47мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 4 години 47-61мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 6 годин 55-69мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 8 годин 65-79мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 10 годин: 73-87мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 12 годин: 83-100мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Як вказано вище, у першому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- c) фармацевтична композиція забезпечує стійкість до алкоголю.

Нижче описано як можна одержати фармацевтичні композиції з пролонгованим вивільненням гідроморфону та налоксону, що забезпечують резистентність до спирту та вищенаведені показники вивільнення.

У другому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції з масовим співвідношенням в діапазоні від приблизно 2:1 до приблизно 1:3, бажано приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

Як вказано вище, у третьому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

Зберігання в стресових умовах в контексті даного винаходу означає, що фармацевтичну композицію піддають дії підвищених температур та/або відносної вологості (в.в.) протягом тривалого періоду часу. Наприклад, звичайні стресові умови стосуються зберігання протягом щонайменше одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, дванадцяти або вісімнадцяти місяців при 25 °С та 60 %

в.в. Інші стресові умови стосуються зберігання протягом щонайменше одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти, шести, дванадцяти місяців при 30 °С та 65 % в.в. Інші стресові умови стосуються зберігання протягом щонайменше одного, двох, трьох, чотирьох, п'яти або шести місяців при 40 °С та 75 % в.в...

Такі стресові умови використовують для визначення чи має фармацевтична композиція достатній період життя на полиці протягом тривалого періоду зберігання без негативних ефектів стосовно безпеки та ефективності. Такі негативні ефекти можуть включати зміну рівня вивільнення *in-vitro* протягом періоду часу, внаслідок чого погіршується ефективність композиції, тому що після введення вивільнюється різна кількість активних сполук. Негативні ефекти можуть бути результатом розкладання фармацевтично активних агентів, що призводить або до зменшення загальної кількості функціонального фармацевтично активного агента, або до утворення токсичних побічних продуктів.

У разі коли спостерігають зміни у *in vitro* профілі вивільнення або у кількості активних агентів фармацевтичної композиції після зберігання у стресових умовах, це може вказувати на проблему стабільності. Якщо такі не спостерігаються, це означає, що навпаки фармацевтична композиція є стабільною при зберіганні.

Вищенаведені стресові умови зберігання використовують щоб оцінити чи фармацевтична дозована форма буде мати період життя на полиці щонайменше приблизно 12 місяців, щонайменше приблизно 18 місяців, щонайменше приблизно 24 місяці або щонайменше приблизно 36 місяців. Зазвичай період життя на полиці бажано становить 18 місяців або більше, тому що це зазвичай краще поєднується з, наприклад, додаванням ексціпієнтів, активних речовин тощо для цілей виробництва. Якщо фармацевтична композиція є стабільною при зберіганні, тобто має по суті однакову швидкість вивільнення після зберігання протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5 або 6-ти місяців при 25 °С та 60 % в.в., це зазвичай вказує на період життя на полиці щонайменше приблизно 12 місяців. Якщо фармацевтична композиція є стабільною при зберіганні, тобто має по суті однакову швидкість вивільнення після зберігання протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5-ти або більше місяців при 30 °С та 65 % в.в., це зазвичай вказує на період життя на полиці щонайменше приблизно 18 місяців. Якщо фармацевтична композиція є стабільною при зберіганні, тобто має по суті однаковий рівень та після зберігання протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5-ти або більше місяців при 40 °С та 75 % в.в., це зазвичай вказує на період життя на полиці щонайменше приблизно 24 місяці, 36 місяців.

Термін "по суті однакова швидкість вивільнення" стосується ситуації, де швидкість вивільнення *in vitro* фармацевтичної композиції, підданій стресовим умовам, порівнюють з порівнювальною композицією. Порівнювальна композиція є ідентичною фармацевтичною композицією яку, однак, не піддавали стресовим умовам. Якщо профіль вивільнення *in vitro* композиції, підданій стресовим умовам, не відхиляється на не більше ніж приблизно 20 %, бажано не більше ніж приблизно 15 %, більш бажано не більше ніж на 10 % та ще більш бажано не більше ніж приблизно 5 % від профілю вивільнення *in vitro* порівнювальної композиції, швидкість вивільнення *in-vitro* вважається по суті однаковою.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання при 25 °С при 60 % відносної вологості протягом щонайменше одного місяця вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання при 25 °С при 60 % відносної вологості протягом щонайменше двох місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше one матеріал матриці з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання при 25 °С при 60 % відносної вологості протягом щонайменше п'яти місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 30 °С при 65 % відносної вологості протягом щонайменше одного місяця вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 30 °С при 65 % відносної вологості протягом щонайменше двох місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал матриці з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 30 °С при 65 % відносної вологості протягом щонайменше п'яти місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 40 °С при 75 % відносної вологості протягом щонайменше одного місяця вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 40 °С при 75 % відносної вологості протягом щонайменше двох місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У одному варіанті втілення цього третього аспекту, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання при 40 °С при 75 % відносної вологості протягом щонайменше п'яти місяців вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

У четвертому аспекті, даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання у стресових умовах, бажано при 25 °С при 60 % відносної вологості протягом щонайменше 5 місяців, містить менше ніж приблизно 4,0 %, менше ніж приблизно 3,0 %, бажано менше ніж приблизно 2,0 % та більш бажано менше ніж приблизно 1 %, менше ніж приблизно 0,5 % або навіть менше ніж приблизно 0,2 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

Стресові умови є такими як вказано вище.

Термін "гідроморфон та/або налоксон пов'язані сполуки" тощо стосується сполук, одержаних як результат хімічної взаємодії гідроморфону або налоксону та їх фармацевтично прийнятних солей та похідних, такої як наприклад, деградація. Ці сполуки відрізняють як відомі гідроморфон пов'язані сполуки коли відома ідентичність сполуки та її походження, та як відомі налоксон пов'язані сполуки

коли відома ідентичність сполуки та її походження, та як відомі сполуки. Для невідомих сполук, не відома їх ідентичність. Однак, очікують, що вони походять від гідроморфону та/або налоксону, їх фармацевтично прийнятних солей та похідних. Потрібно розуміти, що термін "гідроморфон та налоксон пов'язані сполуки" включає суму відомих гідроморфон подібних сполук, відомих налоксон подібних сполук та відомих сполук, та тому є еквівалентним терміну "загальні гідроморфон та налоксон пов'язані сполуки".

Терміни як "менше ніж приблизно 4 % сполук пов'язаних з гідроморфоном та налоксоном, або з їх фармацевтично прийнятними солями або похідними" або "менше ніж приблизно 3 % сполук пов'язаних з гідроморфоном та налоксоном, або з їх фармацевтично прийнятними солями або похідними" тощо вказують на те, що загальна кількість сполук як описано у попередньому параграфі є меншою ніж, наприклад, 4 % або 3 мас. % від загальної кількості активного інгредієнта, наявного у меншій кількості (тобто гідроморфону або налоксону), або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, наявної в фармацевтичній композиції у меншій кількості. Таким чином, якщо фармацевтична композиція містить гідроморфон HCl та налоксон HCl у масовому співвідношенні 1:2, загальну кількість сполук розраховують з суми відомих гідроморфон HCl подібних сполук, відомих налоксон HCl подібних сполук та невідомих сполук, на що потім посилаються як на кількість гідроморфону HCl. Якщо фармацевтична композиція містить гідроморфон HCl та налоксон HCl у масовому співвідношенні 2:1, загальну кількість сполук розраховують з суми відомих гідроморфон HCl подібних сполук, відомих налоксон HCl подібних сполук та невідомих сполук, на що потім посилаються як на кількість налоксону HCl.

"Відомі гідроморфон пов'язані сполуки" включають гідроморфон н-оксид, нороксиморфон, псевдогідроморфон.

"Відомі налоксон пов'язані сполуки" включають нороксиморфон, 10а-гідроксиналоксон, 7,8-дидегідроналоксон, псевдоналоксон, 3-о-алілналаксон.

Терміни як "менше ніж приблизно 4 % відомих сполук пов'язаних з гідроморфоном, або з його фармацевтично прийнятними солями або похідними" або "менше ніж 3 % відомих сполук пов'язаних з гідроморфоном, або з його фармацевтично прийнятними солями або похідними" тощо, вказує на те, що кількість відомих гідроморфон подібних сполук є меншою ніж, наприклад, 4 мас. % або 3 мас. % відомих гідроморфон подібних сполук від загальної кількості гідроморфону, або його фармацевтично прийнятної солі або похідної у композиції.

Терміни як "менше ніж приблизно 4 % відомих сполук пов'язаних з налоксоном, або з його фармацевтично прийнятними солями або похідними" або "менше ніж 3 % відомих сполук пов'язаних з налоксоном, або з його фармацевтично прийнятними солями або похідними" тощо, вказує на те, що кількість відомих налоксон подібних сполук є меншою ніж, наприклад, 4 мас. % або 3 мас. % відомих налоксон подібних сполук від загальної кількості налоксону, або його фармацевтично прийнятної солі або похідної у композиції.

Для оцінки стабільності фармацевтичну композицію піддають стресовим умовам, як вказано вище, та визначають загальну кількість гідроморфон та/або налоксон подібних сполук. Після цього визначають кількість загальну кількість гідроморфон та/або налоксон подібних сполук для ідентичної фармацевтичної композиції, яку не піддавали стресовим умовам. Таку композицію вважають порівняльною. Виявлення "загальної кількості гідроморфон та/або налоксон подібних сполук" зазвичай здійснюють за допомогою ВЕРХ, використовуючи наприклад, колонки САТ. Кількість сполук, включаючи кількість невідомих сполук, потім визначають шляхом розрахунку площі під відповідними піками у хроматограмі. Ідентичність сполук визначають за допомогою того ж аналізу з чистими відомими порівнювальними сполуками. У іншому аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичними композиціями, які після зберігання в стресових умовах містять менше ніж 4 %, менше ніж 3 %, менше ніж 2 %, менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %, менше ніж 0,2 % або навіть менше ніж 0,1 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

У іншому аспекті даний винахід забезпечує фармацевтичними композиціями, які після зберігання в стресових умовах містять менше ніж 1 %, менше ніж 0,5 %, менше ніж 0,4 %, менше ніж 0,3 %, менше ніж 0,2 %, менше ніж 0,1 % або навіть менше ніж 0,05 % відомих сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, та менше ніж 1 %, так як менше ніж 0,5 % відомих сполук налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

Стресові умови зберігання можуть бути такими ж як вказано вище. Таким чином, звичайні стресові умови можуть відноситись до зберігання протягом щонайменше 1, 2, 3, 4, 5 або 6-ти місяців при 25 °C та 60 % в.в., при 30 °C та 65 % в.в., або при 40 °C та 75 % в.в.

Фармацевтична композиція таким чином вважається стабільною, якщо після піддавання стресовим умовам вона містить не більше ніж приблизно 4 %, так як не більше ніж приблизно 3 %, бажано не більше ніж приблизно 2 %, більш бажано не більше ніж приблизно 1 % та ще більш бажано не більше ніж приблизно 0,5 % гідроморфон та/або налоксон подібних сполук.







0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % або навіть менше ніж приблизно 0,05 % відомих сполук налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

У одному варіанті втілення цього четвертого аспекту, винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання при 40 °C та 70 % відносної вологості протягом щонайменше п'яти місяців має менше ніж приблизно 1 %, менше ніж приблизно 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % або навіть менше ніж приблизно 0,05 % відомих сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та менше ніж приблизно 1 %, менше ніж приблизно 0,5 %, 0,4 %, 0,3 %, 0,2 %, 0,1 % або навіть менше ніж приблизно 0,05 % відомих сполук налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

Нижче буде описано як одержати стабільні фармацевтичні композиції з пролонгованим вивільненням гідроморфону та налоксону. З цього опису буде очевидно, що вибір безводних розчинників та вибір лубриканта можуть позитивно вплинути на стабільність. Теплова обробка може покращити фізичну стабільність, таку як стійкість та тривкість.

Як вказано вище, у п'ятому аспекті даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- c) фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

У першому варіанті цього п'ятого аспекту даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну,
- c) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; та
- d) де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

У другому варіанті цього п'ятого аспекту даний винахід стосується оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну;
- c) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням;
- d) де матрицю з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці;
- e) де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням наносять у формі покриття з пролонгованим вивільненням, що розташоване поверх матриці з пролонгованим вивільненням; та
- f) де композицію необов'язково отверджують.

Покриття з пролонгованим вивільненням може розташовуватись або на кожній матриці з пролонгованим вивільненням, якщо матриця з пролонгованим вивільненням одержана у формі мульти-частинок, таких як гранули, або може розташовуватись на лікарській формі, що містить матрицю з пролонгованим вивільненням, якщо наприклад, мульти-частинки матриці з пролонгованим вивільненням, такі як гранули, пресовані у таблетку. Покриття тоді наносять на монолітну лікарську форму.

Вищенаведені фармацевтичні композиції, піддані тепловій обробці, бажано одержують у формі багаточастинкових форм або міні-таблеток, наповнених у капсули.

Теплову обробку здійснюють таким чином щоб міцність/сила розлому фармацевтичної композиції, підданий тепловій обробці, збільшилась у порівнянні з композицією не підданою тепловій обробці. Шляхом теплової обробки фармацевтичних композицій винаходу, можна отримати композиції з покращеними міцністю/силою розлому пропорційно до маси таблетки, розміру та форми. Теплова обробка може покращити фізичну стабільність, таку як стійкість та тривкість, та у деяких, хоча і не в усіх випадках, позитивний вплив на хімічну стабільність. Як буде показано нижче, теплова обробка може мати вплив на властивості вивільнення *in vitro*. Таким чином, теплова обробка додатково зменшувати швидкість вивільнення *in vitro* у порівнянні з композицією, що не піддавали тепловій обробці. Однак, після теплової обробки протягом відносно короткого періоду часу (наприклад, 30 хв. при 55 °C) швидкість вивільнення *in vitro* не зміниться, до наступної теплової обробки, тобто



залишаються по суті такою ж. Також спостерігали, що композиції, піддані тепловій обробці, при попаданні в стресові умови будуть мати по суті однакову швидкість вивільнення *in vitro* як така ж піддана тепловій обробці композиція, що не попадала в стресові умови. Такі композиції, піддані тепловій обробці, буде містити менше ніж приблизно 4 % загальних гідроморфон та/або налоксон подібних сполук, та менше ніж приблизно 1 % відомих гідроморфон або відомих налоксон-подібних сполук, при зберіганні у стресових умовах.

Теплова обробка позитивно впливає на фізичну стабільність, що видно з зменшення появи, наприклад, тріщин, та покращення цілісності форми. Це допоможе забезпечити відтворювану поведінку вивільнення також у застосуванні *in vivo*, з огляду на те, що зміни внаслідок, наприклад, заміни поверхні, що виникає внаслідок тріщин, будуть мінімізовані. Також, тепла обробка взагалі покращує міцність лікарської форми, у випадку композиції матриці з пролонгованим вивільненням на приблизно від 3 до приблизно 7 кФ, від приблизно 6 кФ до приблизно 10-15 кФ, приблизно 11 кФ. Міцність зазвичай тестують, використовуючи тестер механічної сили, такий як тестер міцності таблеток Holland C50. 10 Таблеток тестують для одержання середнього значення кожні 15-20 хв. протягом пресування.

Термін "теплова обробка" стосується термальної обробки при підвищеній температурі та/або протягом тривалого періоду часу. Зазвичай, теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C, та протягом часу в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин. Зазвичай умови теплової обробки включають щонайменше приблизно 15 хв., щонайменше приблизно 30 хв., щонайменше приблизно 45 хв., щонайменше приблизно 60 хв., щонайменше приблизно 75 хв., щонайменше приблизно 90 хв., щонайменше приблизно 120 хв., щонайменше приблизно 150 хв., щонайменше приблизно 180 хв. або щонайменше приблизно 240 хв. при приблизно щонайменше 30 °C, при приблизно щонайменше 40 °C, при приблизно щонайменше 50 °C, при приблизно щонайменше 60 °C або при приблизно щонайменше 80 °C при вологості навколишнього середовища. Умови теплової обробки можна підбирати в залежності від використаних матеріалів конкретного матриці з пролонгованим вивільненням. Зазвичай температура знаходиться біля температури плавлення та/або розм'якшення використаних матеріалів матриці з пролонгованим вивільненням. Такі умови таким чином забезпечують те, що матеріали матриці з пролонгованим вивільненням є достатньо пластичними для мобілізації та заповнення пор матриці з пролонгованим вивільненням, та/або наприклад, пресованих гранул. У випадку композицій, що використовують, наприклад, гідрофобні полімери, такі як етилцелюлоза та жирні спирти, такі як стеариловий або кетостеариловий спирти, потрібна температура приблизно 55 °C. Зазвичай, тепла обробка протягом щонайменше 30 хв. при 55 °C може бути достатньою для забезпечення фізичної стабільності.

Теплову обробку здійснюють у конвекційній пічці, у відкритій пічці, у вакуумі, у барабані для покриттів, використовуючи звичайний нагрівач, мікрохвильову пічку та будь-який інше джерело тепла. Теплова обробка у барабані для покриттів є бажаною. Якщо фармацевтичні композиції містять покриття з пролонгованим вивільненням, як одне, так і на додаток до матриці з контрольованим вивільненням, теплову обробку таких покриттів з пролонгованим вивільненням також позначають як отвердження, що допомагає коалесценції, наприклад, полімерних покриттів.

Фармацевтичні композиції з пролонгованим вивільненням відповідно до деяких аспектів винаходу можуть містити матрицю з пролонгованим вивільненням та/або покриття, яке забезпечує пролонговане вивільнення активних інгредієнтів, та/або альтернативно вони залежать від покриття, що надає властивості контрольованого вивільнення. У випадку з покриттям з пролонгованим вивільненням, активні сполуки можуть знаходитись у крапле-подібних структурах, таких як дрібні драже або гранули, або вони можуть бути включеними у екструдовані гранули або сфероїди, які як такі не забезпечують пролонговане вивільнення. Покриття з пролонгованим вивільненням тоді наносять поверх цих структур.

Якщо використовують покриття з пролонгованим вивільненням, його можна наносити на індивідуальні матриці з пролонгованим вивільненням, такі як гранули або міні-таблетки, або його можна наносити на монолітні лікарські форми, такі як таблетки або міні-таблетки, одержані шляхом пресування гранул матриці з пролонгованим вивільненням.

Якщо використовують покриття з пролонгованим вивільненням, композицію з пролонгованим вивільненням необов'язково отверджують з метою покращення коалесценції покриття, та таким чином покращення стабільності та цілісності покриття. Умови отвердження можуть бути такими ж як описано вище для покриттів. Отвердження може додатково уповільнити властивості вивільнення. Стадія отвердження протягом приблизно 20-30 хв. при приблизно 50° - 100 °C може бути достатньою для уповільнення вивільнення, так щоб воно по суті не змінювалось після зберігання в стресових умовах, з огляду на те що властивості покриття по суті вже не зміняться.

Фармацевтичні композиції за винаходом також можуть містити матрицю з пролонгованим вивільненням з одним або кількома покриттями з пролонгованим вивільненням на ній.

Окрім цього, композиції з пролонгованим вивільненням, що містять матрицю з пролонгованим вивільненням або покриття з пролонгованим вивільненням, можуть містити, наприклад, фракцію

щонайменше одного або обох фармацевтично активних агентів у формі з миттєвим вивільненням. Така фаза з миттєвим вивільненням, яка може складати до 30% від загальної кількості фармацевтично активних агентів, наявна у композиції може забезпечити ранній початок терапевтичної дії.

Композиції з пролонгованим вивільненням за винаходом формують у різні дозовані форми. Наприклад, композиції з пролонгованим вивільненням можуть знаходитись у формі таблетки або міні-таблетки. Таблетки можуть представляти монолітну таблетку, що містить, наприклад, матрицю з постійним пролонгованим вивільненням. Однак, таблетки або міні-таблетки можуть бути одержані з багаточастинкових форм, пресованих у таблетки. Такі багаточастинкові форми можуть, наприклад, містити матрицю з пролонгованим вивільненням, необов'язково з фазою з миттєвим вивільненням або шари з активною сполукою з покриттям з пролонгованим вивільненням та необов'язково фазою з миттєвим вивільненням на них. Дозована форма може також знаходитись у формі таких багаточастинкових форм, наприклад, гранул або міні-таблеток, наповнених у капсули.

Швидкість вивільнення *in vitro* фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням вибирають таким чином, щоб забезпечити терапевтичну ефективність *in vivo* протягом бажано щонайменше 12 годин, та у деяких випадках навіть до 24 годин. Такі композиції називають композиції "двічі на добу" або "один раз на добу", з огляду на те, що їх вводять в такому режимі.

У бажаному варіанті всіх варіантів та аспектів як описано вище (зокрема, варіантів першого, другого, третього, четвертого та п'ятого аспектів винаходу), фармацевтичні композиції можуть містити матрицю з пролонгованим вивільненням та покриття з пролонгованим вивільненням. Ці фармацевтичні композиції за 1-5-м аспектами можуть містити гідроморфон та налоксон або їх фармацевтично прийнятну сіль або похідну у вищенаведених співвідношеннях та кількостях. У варіантах втілення вищенаведених аспектів винаходу, гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна можна комбінувати з матеріалом з пролонгованим вивільненням, з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням, на яку потім наносять покриття з пролонгованим вивільненням. Покриття з пролонгованим вивільненням можна розташовувати на окремій композиції матриці з пролонгованим вивільненням, з одержанням багаточастинкової композиції. Ці багаточастинкові форми можна напряму заповнювати у капсули або змішувати з іншими ексціпієнтами з одержанням дозованої форми. У інших варіантах втілення, композиція матриці з пролонгованим вивільненням може знаходитись у формі, наприклад, гранул пресованих у міні-таблетки, або монолітної дозованої форми, такої як таблетки з нанесених на поверхню покриттям з пролонгованим вивільненням. Одержання матриці з пролонгованим вивільненням бажано здійснюють, використовуючи безводний спосіб, як описано нижче. Одержання матриці з пролонгованим вивільненням у безводній манері надасть корисний вплив на хімічну стабільність, що виражено у, наприклад, по суті однакового профілі вивільнення *in vitro* після зберігання у стресових умовах. Теплова обробка позитивно вплине на фізичну стабільність. Багаточастинкова природа буде мати позитивний вплив на харчування при введенні.

Матеріал з пролонгованим вивільненням може бути будь-яким матеріалом, здатним забезпечити властивості контрольованого вивільнення активного агента, при формуванні у матрицю з пролонгованим вивільненням.

Такі матеріали можуть бути гідрофільними та/або гідрофобними, такими як смоли, етери целюлози, полімери акрилу, матеріал білкового походження тощо.

Матеріали з пролонгованим вивільненням можуть також включати жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, поліетиленгліколі, неорганічні олії та віск. Жирні кислоти та жирні спирти бажано містять ланцюг C<sub>10</sub>-C<sub>30</sub>, бажано C<sub>12</sub>-C<sub>24</sub> та більш бажано C<sub>14</sub>-C<sub>20</sub> або C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>. Матеріали, такі як стеариновий спирт, кетостеариновий спирт, цетиловий спирт, міристиловий спирт та поліалкіленгліколі є бажаними. Віск вибирають з природного та штучного воску, такого як бджолиного воску, воску карнауба. Олії можуть бути рослинними та включають, наприклад, касторову олію.

Матеріал матриці з пролонгованим вивільненням в контексті даного винаходу також вибирають з етерів целюлози.

Термін "етери целюлози" містить полімери похідні целюлози, дериватизовані з щонайменше алкілом та/або гідроксиалкілом, що можуть бути гідрофільними або гідрофобними.

Наприклад, матеріал матриці з пролонгованим вивільненням може бути гідрофільним гідроксиалкілом целюлози, таким як гідрокси (C<sub>1</sub> – C<sub>6</sub>)алкіл целюлози, такий як гідроксипропілцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та зокрема бажано гідроксиетилцелюлоза.

Приклади гідрофобних етерів целюлози включають, наприклад, етилцелюлоза. Застосування етилцелюлози є бажаним. Гідрофобні етери целюлози, такі як етилцелюлоза, можуть бути особливо придатними для забезпечення резистентності до спирту фармацевтичних композицій.

Особливо бажаний матеріал для композиції матриці з пролонгованим вивільненням даного винаходу вибирають з групи акрилових смол. Такі акрилові смоли одержують з (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти.

Існують різні види доступних (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти, які характеризують за природою їх залишків, таких як нейтральні (спів)полімери (мет)акрилової кислоти, (спів)полімери (мет)акрилової кислоти з аніонними залишками або співполімери естеру (мет)акрилової кислоти з катіонними залишками.

Нейтральні (спів)полімери (мет)акрилової кислоти включають полімери з 95 – 100 мас. % полімеризованих мономерів з нейтральними залишками. Мономери з нейтральними залишками можуть означати С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкілові естери акрилової або метакрилової кислоти, такі як метилметакрилат, етилметакрилат, бутилметакрилат, метилакрилат, етилакрилат та бутилакрилат. Наприклад, нейтральні (спів)полімери (мет)акрилової кислоти може містити 20-40 мас. % етилакрилату та 60-80 мас. % метилметакрилату. Такі полімери наявні, наприклад, під торговою назвою Еудрагіт® NE, який є співполімером 30 мас. % етилакрилату та 70 мас. % метилметакрилату. Цей полімер зазвичай одержують у формі 30 % або 40 % водної дисперсії (Еудрагіт® NE 30 D, Еудрагіт® NE 40 D або Еудрагіт® NM 30 D).

(Спів)полімери (мет)акрилової кислоти з функціональними аніонними залишками можуть означати (спів)полімери (мет)акрилової кислоти з 25-95 мас. % повністю полімеризованих С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкілових естерів акрилової або метакрилової кислоти та 5-75 мас. % мономерів метакрилату з аніонною групою в алкільному залишку. С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкілові естери акрилової або метакрилової кислоти означають знов метилметакрилат, етилметакрилат, бутилметакрилат, метилакрилат, етилакрилат та бутилакрилат. Мономер (мет)акрилату з аніонною групою у алкільному залишку може означати акрилову кислоту та бажано метакрилову кислоту. Такі співполімери метакрилової кислоти з аніонною функціональною групою можуть містити, наприклад 40-60 мас. % метакрилової кислоти та 60-40 мас. % метилметакрилату або 60-40 мас. % етилакрилату. Ці типи полімерів наявні у виді Еудрагіт® L100 / Еудрагіт® L 12,5 або Еудрагіт® L 100-55 / Еудрагіт® L 30 D-55, відповідно.

Наприклад, Еудрагіт® L 100 є співполімером на 50 мас. % метилметакрилат та 50 мас. % метакрилова кислота. Його також постачають як 12,5 % розчин (Еудрагіт® L 12,5). Еудрагіт® L 100-55 є співполімером на 50 мас. % етилакрилат та 50 мас. % метакрилова кислота. Його також постачають як 30 % дисперсію (Еудрагіт® L 30 D-55).

(Спів)полімери (мет)акрилової кислоти з аніонною функціональною групою може також містити 20-40 мас. % метакрилової кислоти та 80-60 мас. % метилметакрилату. Ці типи полімерів зазвичай наявні під торговою назвою Еудрагіт® S. Його також постачають як 12,5 % розчин (Еудрагіт® S 12,5). Інший тип співполімерів метакрилової кислоти з аніонною функціональною групою наявний під торговою назвою Еудрагіт® FS, який зазвичай містить 10-30 мас. % метилметакрилату, 50-70 мас. % метилакрилату та 5-15 мас. % метакрилової кислоти. Таким чином, Еудрагіт®FS може бути полімером, що складається з 25 мас. % метилметакрилату, 65 мас. % метилакрилату та 10 мас. % метакрилової кислоти. Його також постачають як 30 % дисперсію (Еудрагіт® FS 30 D).

(Спів)полімери (мет)акрилової кислоти з катіонними функціональними групами означають співполімери метакрилової кислоти з третинними аміногрупами. Такі полімери можуть містити 30 % - 80 мас. % повністю полімеризованих С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкілових естерів акрилової кислоти або метакрилової кислоти, та 70-20 мас. % мономерів метакрилату з третинною аміногрупою в алкільному залишку.

Придатні мономери крилату з третинною аміногрупою описані, наприклад, в US 4,705,695, колонка 3, рядок 64 - колонка 4, рядок 13. Вони включають, наприклад, диметиламіоетилакрилат, 2-диметиламінопропілакрилат, диметиламінопропіл метакрилат, диметиламінобензилакрилат, диметиламінобензилметакрилат, (3-диметиламіно-2,2-диметил)пропіл акрилат, диметиламіно-2,2-диметилпропілметакрилат, (3-диетиламіно-2,2-диметил)пропілакрилат та диетиламіно-2,2-диметилпропілметакрилат. Особливо бажаним є диметиламіоетилметакрилат. Кількість мономерів з третинною аміногрупою в співполімері може становити 20-70 %, 40-60 %. Кількість С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> алкілових естерів акрилової або метакрилової кислоти може становити 70-30 мас. %. Естери С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub> спирту та акрилової або метакрилової кислоти включають метилметакрилат, етилметакрилат, бутилметакрилат, метилакрилат, етилакрилат та бутилакрилат. Звичайний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти з третинною аміногрупою може містити 20-30 мас. % метилметакрилату, 20-30 мас. % бутилметакрилату та 60-40 мас. % диметиламіоетилметакрилату. Наприклад комерційно наявний Еудрагіт® E 100 містить 25 мас. % метилметакрилату, 25 мас. % бутилметакрилату та 50 мас. % диметиламіоетилметакрилату. Інший комерційно наявний полімер Еудрагіт®E PO містить співполімери метилметакрилату, бутилметакрилату та диметиламіоетилметакрилату у співвідношенні 25:25:50.

Інший вид (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти з функціональними катіонними групами означає (спів)полімери (мет)акрилової кислоти з четвертинною аміногрупою. Цей вид (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти зазвичай містить 50-70 % повністю полімеризованого метилметакрилату, 20-40 мас. % етилакрилату та 12-2 мас. % хлориду 2-триметиламоніюметилметакрилату. Такі полімери наявні, наприклад, під торговими назвами Еудрагіт®RS або Еудрагіт®RL.

Наприклад, Еудрагіт®RS містить повністю полімеризовані одиниці 65 мас. % метилметакрилату, 30 мас. % етилакрилату та 5 мас. % хлориду 2-триметиламоніюметилметакрилату. Еудрагіт®RL містить

повністю полімеризовані одиниці 60 мас. % метилметакрилату, 30 мас. % етилакрилату та 10 мас. % хлориду 2-триметиламоніуметилметакрилату.

Матеріали матриці з пролонгованим вивільненням, що є особливо прийнятними для даного винаходу, є наприклад, нейтральними (спів)полімерами (мет)акрилової кислоти або (спів)полімерами (мет)акрилової кислоти з аніонними функціональними групами. Можна застосовувати, наприклад, суміші цих типів полімерів.

Наприклад, можна застосовувати Еудрагіт®NE як нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти (та Еудрагіт®RSPO як (спів)полімер (мет)акрилової кислоти з аніонною функціональною групою. Можна застосовувати суміші цих типів полімерів.

Однак, можна також застосовувати суміш (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти та інший матеріал матриці з пролонгованим вивільненням, такий як етери целюлози. Наприклад, можна застосовувати суміш нейтрального (спів)полімеру (мет)акрилової кислоти та етеру гідрофобної целюлози. Особливо прийнятним прикладом є комбінація Еудрагіт®NE з етилцелюлозою. Інший матеріал з пролонгованим вивільненням, що використовуються для даного винаходу може означати полімери, такі як поліетиленоксид.

Стосовно оксидів поліетилену, використовують особливо оксиди поліетилену з молекулярною масою в діапазоні  $1 \times 10^5$ - $5 \times 10^5$ .

Матеріали з пролонгованим вивільненням, що є особливо бажаним для даного винаходу, представлені, наприклад, нейтральними (спів)полімерами (мет)акрилової кислоти або (спів)полімерами (мет)акрилової кислоти з аніонними функціональними групами. Можна застосовувати суміші цих типів полімерів.

Наприклад, можна застосовувати Еудрагіт®NE як нейтральний співполімер (мет)акрилової кислоти (та Еудрагіт®RSPO як співполімер (мет)акрилової кислоти з аніонною функціональною групою. Можна застосовувати суміші цих типів полімерів.

Застосування (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти може бути особливо бажаним для підвищення міцності/сили розлому при тепловій обробці.

Однак, можна застосовувати суміш (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти та іншого матеріалу матриці з пролонгованим вивільненням, такий як етери целюлози. Наприклад, можна застосовувати суміш нейтрального (спів)полімеру (мет)акрилової кислоти та етеру гідрофобної целюлози. Особливо придатними прикладами є комбінація Еудрагіт®NE з етилцелюлозою. Іншим прикладом є суміш етеру целюлози, такого як гідрофобний етер целюлози (наприклад, етилцелюлоза) з жирним спиртом (наприклад, стеариновим спиртом). Суміш (спів)полімерів (мет)акрилової кислоти, таких як нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти (наприклад, Еудрагіт®NE), та етерів целюлози, таких як гідрофобні етери целюлози (наприклад, етилцелюлоза) може також містити жирний спирт comprise (такий як стеарин або кетостеариновий спирт) як додатковий матеріал матриці з пролонгованим вивільненням. Такі суміші можуть поєднувати корисні властивості, такі як резистентність до спирту та підвищена міцність та покращена стабільність при тепловій обробці.

Кількість матеріалу з пролонгованим вивільненням у лікарській формі з пролонгованим вивільненням може становити приблизно 5-90 мас. %, приблизно 10 – 70 мас. %, приблизно 20-60 мас. %, приблизно 20 % до приблизно 55 мас. %, приблизно 25 % до приблизно 50 мас. %, приблизно 25 % до приблизно 45 мас. % та бажано приблизно 30 до приблизно 40 мас. % від маси фармацевтичної композиції. Кількість матеріалу з пролонгованим вивільненням включеного у композицію є одним з шляхів регулювання властивості пролонговане вивільнення. Наприклад, якщо кількість матеріалу з пролонгованим вивільненням збільшено, вивільнення можна додатково подовжити. Вищенаведені кількості стосуються загального вмісту матеріалу з пролонгованим вивільненням в фармацевтичній композиції. Ці кількості можуть стосуватись суміші різних матеріалів з пролонгованим вивільненням, таких як нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

Якщо етер целюлози є одним з матеріалів з пролонгованим вивільненням, він зазвичай присутній у кількості від приблизно 5 % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 45 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 40 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 35 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 30 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 25 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 20 мас. %, наприклад, приблизно 5 мас. %, приблизно 7 мас. %, приблизно 10 мас. %, приблизно 15 мас. %, приблизно 18 мас. % або приблизно 20 мас. % від маси фармацевтичної композиції.

Якщо жирний спирт є одним з матеріалів з пролонгованим вивільненням, він зазвичай присутній у кількості від приблизно 5 % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 45 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 40 мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 35 мас. %, від приблизно 10 % до приблизно 30 мас. %, від приблизно 10 % до приблизно 25 мас. % наприклад, приблизно 10 мас. %, приблизно 15 мас. %, приблизно 20 мас. % або приблизно 25 мас. % від маси фармацевтичної композиції.

Якщо (спів)полімер (мет)акрилової кислоти є одним з матеріалів з пролонгованим вивільненням, він зазвичай присутній у кількості від приблизно 5 % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 5 % до

приблизно 45мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 40мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 35мас. %, від приблизно 10 % до приблизно 30мас. %, від приблизно 10 % до приблизно 25мас. %, наприклад, приблизно 10мас. %, приблизно 15мас. %, приблизно 20мас. % або приблизно 25мас. % від маси фармацевтичної композиції.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть також включати фармацевтично прийнятні ексціпієнти, такі як наповнювачі, лубриканти, зв'язувальні речовини, модифікатори швидкості вивільнення, агенти проти склеювання тощо.

Наповнювачі, які також позначають як розчинники, можуть включати, наприклад, лактозу, бажано безводну лактозу, глюкозу або сахарозу, крохмаль, їхні гідролізати, мікрокристалічну целюлозу, целатозу, цукрові спирти, такі як сорбітом або манітол, полі розчинні солі кальцію, такі як гідро фосфат кальцію, дікальцію- або трикальцію фосфат та комбінації двох або більше вищенаведених наповнювачів.

Спостерігали, що комбінація гідроморфону та налоксону може бути чутливою до вологи, зокрема, якщо етери целюлози використовують як матеріал з пролонгованим вивільненням. З огляду на цю ситуацію, бажано застосовувати наповнювачі, що не привносять вологу, наприклад, у формі води. У бажаних варіантах втілення, можна використовувати безводні наповнювачі, такі як безводна лактоза.

Лубриканти можуть включати високодисперсний кремній, тальк, кукурудзяний крохмаль, оксид магнію та стеарат кальцію або магнію, жироподібна гідратована касторова олія, стеарилфумарат натрію та комбінації двох або більше вищенаведених лубрикантів.

Бажано застосовувати комбінацію стеарату магнію та тальк як лубриканти. З'ясували, що якщо вибрані потрібні кількості лубрикантів, фахівець може, наприклад, покращити властивості текучості гранул, використаних для пресування.

Таким чином бажано застосовувати кількість лубриканту від приблизно 0,5 % до приблизно 4 мас. %, від приблизно 0,7 % до приблизно 3мас. %, від приблизно 1 % до приблизно 2мас. %, наприклад приблизно 1,0 мас. %, приблизно 1,1 мас. %, приблизно 1,2 мас. %, приблизно 1,3 мас. %, приблизно 1,4 мас. %, приблизно 1,5 мас. %, приблизно 1,6мас. %, приблизно 1,7 мас. %, приблизно 1,8 мас. %, приблизно 1,9 мас. % або приблизно 2,0 мас. % від маси фармацевтичної композиції. Кількість від приблизно 0,75 % до приблизно 1,25мас. % від маси фармацевтичної композиції є бажаною, зокрема якщо використовують стеарат магнію та тальк. Вищенаведені кількості стосуються кількості всіх лубрикантів (тобто включаючи суміші) у композиції.

Зв'язувальні речовини можуть включати гідроксипропілцелюлозу (ГПЦ), гідроксипропілметилцелюлозу, полівінілпіролідон, карбопол, та їх комбінації.

Бажано застосовувати ГПЦ як зв'язувальну речовину, з огляду на те, що це може позитивно вплинути на міцність таблетки.

Таким чином бажано застосовувати кількість зв'язувальної речовини від приблизно 1 % до приблизно 10мас. %, від приблизно 2 % до приблизно 9мас. %, від приблизно 3 % до приблизно 7мас. %, від приблизно 3 % до приблизно 6мас. %, від приблизно 4 % до приблизно 5мас. %, наприклад приблизно 4,0 мас. %, приблизно 4,1 мас. %, приблизно 4,2 мас. %, приблизно 4,3 мас. %, приблизно 4,4 мас. %, приблизно 4,5 мас. %, приблизно 4,6мас. %, приблизно 4,7 мас. %, приблизно 4,8 мас. %, приблизно 4,9 мас. % або приблизно 5,0 мас. % від маси фармацевтичної композиції. Кількість від приблизно 4,4 % до приблизно 5,0мас. % від маси фармацевтичної композиції є бажаною, зокрема ГПЦ використовують як зв'язувальну речовину. Вищенаведені кількості стосуються кількості всіх зв'язувальних речовин (тобто включаючи суміші) у композиції.

Таким чином бажано не застосовувати повідон як зв'язувальну речовину.

Модифікатори швидкості вивільнення є фармацевтично прийнятними ексціпієнтами, що використовуються для регулювання вивільнення, що здійснюють іншим чином використовуючи матеріал з пролонгованим вивільненням, наприклад, для підвищення швидкості або зменшення швидкості. Такі модифікатори вивільнення можуть бути гідрофільними сполуками, такими як поліетиленгіколі, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза, тощо або гідрофобними сполуками, такими як олії, віск тощо. Інші модифікатори вивільнення можуть включати деякі вищенаведені (спів)полімери (мет)акрилової кислоти, такі як полімери типу Еудрагіт® RLPO або смоли, такі як ксантанова смола.

Модифікатори швидкості вивільнення, такі як полімери типу Еудрагіт®RLPO, низькомолекулярна гідроксипропілметилцелюлоза, як Гіпромелоза K100M або ксантанова смола є бажаними.

Такі модифікатори швидкості вивільнення можуть бути присутніми у кількості від приблизно 1 % до приблизно 20мас. %, від приблизно 2 % до приблизно 19мас. %, від приблизно 3 % до приблизно 18мас. %, від приблизно 4 % до приблизно 17мас. %, від приблизно 5 % до приблизно 15мас. %, наприклад приблизно 5 мас. %, приблизно 6мас. %, приблизно 7мас. %, приблизно 8мас. %, приблизно 9мас. %, приблизно 10мас. %, приблизно 11мас. %, приблизно 12мас. %, приблизно 13мас. %, приблизно 14мас. % або приблизно 15мас. % від маси фармацевтичної композиції. Вищенаведені кількості стосуються кількості всіх модифікаторів швидкості вивільнення (тобто включаючи суміші) у композиції.

Зрозуміло, що функції фармацевтично прийнятних ексципієнтів можуть перекриватись. Наприклад, агент, що утворює сфероподібні частинки, такий як мікрокристалічна целюлоза, також може використовувати як наповнювач, при виборі потрібної кількості. Також, НРМС може діяти не тільки як модифікатор швидкості вивільнення, а ще й як зв'язувальна речовина, якщо наприклад, використовують у лікарській формі з пролонгованим вивільненням з покриттям.

Покриття з пролонгованим вивільненням виготовляють з традиційних у галузі матеріалів.

Їх вибирають з, наприклад, матеріалу з пролонгованим вивільненням вибраному, наприклад, з (i) алкілцелюлози; (ii) акрилового полімеру; (iii) полівінілового спирту або (iv) їх сумішей. Гідрофобні представники вищенаведених груп є бажаними. Покриття наносять у формі органічного або водного розчину або дисперсії.

У деяких варіантах втілення, покриття з контрольованим вивільненням походить від водної дисперсії гідрофобного матеріалу з контрольованим вивільненням. Після цього покриття композицію отверджують.

У бажаних варіантах втілення, покриття з контрольованим вивільненням включають пластифікатор, такий як нижчеописані.

У певних варіантах втілення, покривний матеріал наносять у кількості достатній для досягнення маси на рівні від приблизно 2 до приблизно 20 %, наприклад, від приблизно 2 до приблизно 15 % та бажано від приблизно 5 до приблизно 10 %, наприклад 6 %, 7 %, 8 % або 9 % з метою достатнього подовження вивільнення з лікарської форми.

Целулоїдні матеріали та полімери, включаючи алкілцелюлозу, є матеріалами з пролонгованим вивільненням добре пристосованими для покриття субстратів, таких як ядра, гранули, таблетки, тощо. Як приклад, бажаним полімером алкілцелюлози є етилцелюлоза.

Однією комерційно наявною водною дисперсією етилцелюлози є Aquacoat®, така як Aquacoat® ECD30 (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat одержують шляхом розчинення етилцелюлози у органічному розчиннику, що не змішується з водою, та після цього емульгування цього розчину у воді в присутності ПАР та стабілізатору. Після гомогенізації з утворенням субмікронних крапель, органічний розчинник випаровують у вакуумі з утворенням псевдолатексу.

Іншою водною дисперсією етилцелюлози є комерційно наявна Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Цей продукт одержують шляхом включення пластифікатора у дисперсію протягом процесу виробництва. Гарячий розплав полімеру, пластифікатора (дибутил себацінат), та стабілізатора (олеїнова кислота) одержують як гомогенну суміш, яку потім розводять лужним розчином з одержанням водної дисперсії, яку можна наносити безпосередньо на субстрати.

У іншому варіанті втілення, матеріал покриття з пролонгованим вивільненням є фармацевтично прийнятним акриловим полімером, включаючи, проте не обмежуючись наступними: співполімери акрилової кислоти та метакрилової кислоти, співполімери метилметакрилату, етоксиетилметакрилату, ціаноетилметакрилату, полі(акрилова кислота), полі(метакрилова кислота), співполімер метакрилова кислота алкіламід, полі(метилметакрилат), поліметакрилат, співполімер полі(метилметакрилату), поліакриламід, аміноалкіл, співполімер метакрилату, полі(ангідрид метакрилової кислоти) та співполімери гліцидил метакрилату.

У певних бажаних варіантах втілення, акриловий полімер складається з одного або кількох співполімерів метакрилату амонію. Співполімери метакрилату амонію є добре відомими у галузі, та описані як повністю полімеризовані співполімери естерів акрилової та метакрилової кислоти з низьким вмістом четвертинних груп амонію. Звичайні приклади включають Еудрагіт® RS30D, який представляє полімер метакрилату амонію низької проникності, та Еудрагіт® RL30D, який представляє полімер метакрилату амонію високої проникності. Еудрагіт RL та Еудрагіт RS розбухають у воді, та кількість абсорбованої цими полімерами води є рН-залежною, однак, дозовані форми покриті Еудрагіт RL та RS є рН-незалежними.

Акрилові покриття можуть містити суміш двох акрилових лаків, комерційно наявних від Rohm Pharma під торговими назвами Еудрагіт® RL30D та Еудрагіт® RS30D, відповідно. Еудрагіт® RL/RS дисперсії даного винаходу можна змішувати у будь-якому співвідношенні з метою одержання лікарської форми з пролонгованим вивільненням з бажаним профілем розчинення.

Інші полімери, які використовують як матеріал покриття з пролонгованим вивільненням, якщо їх наносять у достатній кількості, означають, наприклад, гідрофільні полімери, такі як гідроксипропілметилцелюлоза.

Вищенаведені покриття також можуть наноситись у комбінації. Також можливо впливати на властивості вивільнення дозованої форми шляхом збільшення кількості покривного матеріалу та, таким чином, товщини покриття.

У варіантах втілення даного винаходу, де покриття містить водну дисперсію гідрофобного матеріалу з контрольованим вивільненням, включення ефективної кількості пластифікатора у водну дисперсію гідрофобного матеріалу може додатково покращити фізичні властивості покриття з пролонгованим вивільненням. Наприклад, з огляду на те, що етилцелюлоза має відносно високу температуру переходу в скло та може не утворювати пластичні плівки при нормальних умовах

нанесення, бажано включають пластифікатор у покриття етилцелюлози, що містить покриття з пролонгованим вивільненням, перед використанням як покривного матеріалу. Зазвичай, кількість пластифікатора, включеного в покривний розчин основана на концентрації плівко-утворювача, наприклад, зазвичай становить від приблизно 1 до приблизно 50 мас. % плівко-утворювача.

Приклади придатних пластифікаторів для етилцелюлози включають водо-нерозчинні пластифікатори, такі як дибутил себацинат, диетилфталат, триетилцитрат, трибутилцитрат та триацетин, хоча можливе застосування інших водо-нерозчинних пластифікаторів (таких як ацетильовані моногліцериди, естери фталату, касторова олія, тощо.). Триетилцитрат є особливо бажаним пластифікатором для водних дисперсій етилцелюлози даного винаходу.

Приклади придатних пластифікаторів для акрилових полімерів даного винаходу включають, проте не обмежуються наступними: естери лимонної кислоти, такі як триетилцитрат NF XVI, трибутилцитрат, дибутилфталат, та можливо 1,2-пропіленгліколь. Інші пластифікатори, що є придатними для покращення пружності плівок, утворених з акрилових плівок, таких як лакові розчини Еудрагіт®RL/RS, включають поліетиленгліколі, пропіленгліколь, диетил фталат, касторова олія, та триацетин.

Далі описується з чого складаються матриці з пролонгованим вивільненням, які використовуються у всіх аспектах та варіантах винаходу.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як першу опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як другу опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як третю опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як четверту опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як п'яту опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як шосту опцію, яка є особливо бажаною, оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Винахід таким чином у всіх свої аспектах та варіантах розглядає як сьому опцію оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

Матеріал з пролонгованим вивільненням використовується у вищенаведеній кількості.

У першому варіанті втілення 1-7 опцій, фармацевтичну композицію піддають тепловій обробці, як описано вище.

Окрім цього або альтернативно цьому першому варіанту втілення 1-7 опцій, фармацевтична композиція може містити безводний наповнювач, такий як безводна лактоза.

Окрім цього або альтернативно першому та другому варіанту втілення 1-7 опцій, фармацевтична композиція може містити стеарат магнію та/або тальк у вищенаведених кількостях.

Окрім цього або альтернативно першому, другому та третьому варіантам втілення 1-7 опцій, фармацевтична композиція може містити ГПЦ у вищенаведених кількостях.

Окрім цього або альтернативно першому, другому, третьому або четвертому варіантам втілення 1-7 опцій, фармацевтична композиція може містити ГПЦ у вищенаведених кількостях.

Окрім цього або альтернативно першому, другому, третьому, четвертому або п'ятому варіантам втілення 1-7 опцій, фармацевтична композиція може містити додаткове покриття з пролонгованим вивільненням. Таке покриття може містити бажано етилцелюлозу як матеріал покриття з пролонгованим вивільненням.

Ці фармацевтичні композиції 1-7 опцій можуть містити гідроморфон та налоксон або фармацевтично прийнятну сіль або її похідну у вищенаведених співвідношеннях та кількостях. Вони також можуть забезпечувати вищенаведені показники вивільнення *in vitro* та стійкість до спирту, як описано вище. Також, ці композиції можуть забезпечувати стабільність при зберіганні. Вони також можуть мати багаточастинкову природу. Вони також можуть забезпечувати фармакокінетичні параметри, як вказано у даному документі.

При спробі отримати специфічні швидкості вивільнення *in vitro*, фахівець може застосовувати комбінації вищенаведених мір. Наприклад, якщо вивільнення з матриці з пролонгованим вивільненням є занадто швидким, то наносять додаткове покриття з пролонгованим вивільненням. Окрім цього або альтернативно, можна додавати додатковий матеріал матриці з пролонгованим вивільненням, такий як бажано гідрофобні полімери етилцелюлози та/або жирні спирти, та гранули, які вже містять матрицю з пролонгованим вивільненням та потім пресування цих гранул з додатковим матеріалом матриці з пролонгованим вивільненням у, наприклад, таблетки. У бажаному варіанті втілення, такі композиції матриць з пролонгованим вивільненням покривають такими композиціями матриць з пролонгованим вивільненням, та потім використовують як багаточастинкову форму.

Фармацевтичні композиції за винаходом, як описано у даному документі, можуть бути формовані з забезпеченням середнього значення AUC<sub>t</sub> приблизно 1162 г.\*пг/мл - приблизно 2241 г.\*пг/мл та бажано приблизно 1328 - приблизно 2075 г.\*пг/мл на мг введеної кількості гідроморфону, та середнього значення C<sub>max</sub> приблизно 122 пг/мл - приблизно 234 пг/мл та бажано приблизно 139 - приблизно 218 пг/мл на мг введеної кількості гідроморфону, та середнього значення t<sub>max</sub> приблизно 1 год. - приблизно 4,5 год., бажано приблизно 1,5 год. - приблизно 4 год. та більш бажано приблизно 1,5 год. - приблизно 3 год. Ці значення стосуються бажано одноразової дози введення здоровим



суб'єктам. Бажано, введення здійснюють натщесерце. Середні значення  $C_{max}$ ,  $AUC_t$  та  $t_{max}$  стосуються геометричного значення.

Значення " $C_{max}$ " вказує на максимальну концентрацію активного агента гідроморфону у плазмі крові.

Значення " $t_{max}$ " вказує на період часу, коли досягається  $C_{max}$ . Іншими словами,  $t_{max}$  є періодом часу коли спостерігається максимальна концентрація у плазмі.

Значення " $AUC$  (площа під кривою)" відповідає площі кривої концентрації. Значення  $AUC$  є пропорційним кількості активного агента, абсорбованого кровотоком, та таким чином є мірою біодоступності.

Значення " $AUC_t$ " відповідає площі під кривою концентрація у плазмі - час від часу введення до останньої вимірюваної концентрації. Значення  $AUC_t$  зазвичай розраховують, використовуючи лінійний трапецієподібний спосіб.

Якщо фармакокінетичні параметри, такі як  $mean\ t_{max}$ ,  $C_{max}$  та  $AUC_t$  вимірюють для здорових об'єктів, які можуть бути здоровими людьми, їх зазвичай одержують шляхом вимірювання прогресу значень у плазмі крові протягом певного часу у тестовій популяції від приблизно 16 до 24 здорових людей. Регуляторні органи, такі як Європейська агенція оцінки медичних продуктів (EMA) або введення харчових та лікарських засобів (FDA) приймають дані, одержані, наприклад, 16-24 тестових персон. Однак, початкові випробування з меншою кількістю чоловік, наприклад 8 – 16, також є прийнятними.

Термін "здорові" суб'єкти у цьому контексті стосується звичайного чоловіка або жінки зазвичай європеїдної раси з різними показниками за ростом, масою та фізіологічними параметрами, такими як кров'яний тиск тощо. Здорових людей для цілей даного винаходу вибирають за критеріями включення та виключення на основі рекомендацій міжнародної конференції по гармонізації клінічних випробувань (ICH). Для цілей даного винаходу, здорових людей ідентифікують за критеріями виключення як вказано у Прикладі 7.

Таким чином, критерій виключення включає, наприклад, вік від  $>18$  до  $<45$  років; BMI в діапазоні 19-29  $kg/m^2$ , та маса в діапазоні 60-100 кг для чоловіків та 55-90 кг для жінок; жінки повинні не бути годуючими мамами, вагітними, та мати негативний тест на вагітність  $\beta$ -hCG протягом 24 години перед отриманням медикаменту; зазвичай мати добре здоров'я, що засвідчується відсутністю аномальних утворень у медичній історії, фізичними аналізами, клінічними лабораторними тестами, основними показниками стану організму, та ECG тощо.

Критерій виключення включає, наприклад, піддавання будь-якому розробленому лікарському засобу або плацебо протягом 3 місяців після введення першої дози досліджуваного лікарського засобу, будь-які значні хвороби протягом 30 днів перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу, будь-які клінічно значимі аномалії, виявлені у пре-дослідженні медичній історії, фізичні аналізи або лабораторні тести, застосування будь-яких прописаних лікарських засобів (окрім HRT для пост клімактеричних жінок та контрацептивів) протягом 21 доби, або регуляторних лікарських засобів, включаючи регулятори кислотності, вітаміни, рослинні продукти та/або мінеральні добавки протягом 7 днів, перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу, супутній медичний стан, що погіршує абсорбції лікарського засобу у шлунково-кишковому тракті (наприклад, затримка ви породження шлунку, синдроми аномальної абсорбції), розподілення (наприклад, ожиріння), метаболізм або екскреція (наприклад, гепатит, гломерулонефрит), історія супутнього медичного стану, які на думку винахідника будуть компрометувати здатність суб'єкта безпечно завершити дослідження, історія пароксизмі, для яких суб'єкт потребує фармакологічного лікування, історія паління більше ніж 5 сигарет на добу, суб'єкти з активною або історією алкогольної або хімічної залежності за критерієм DSM-IV, суб'єкти, які регулярно споживають 2 або більше алкогольних напоїв на добу або мають рівень алкоголю в крові  $>0,5\%$  при скринінгу, донорство більше ніж 500 мл крові або кров'яних продуктів або значна втрата крові за 3 місяці перед введенням першої дози досліджуваного лікарського засобу, будь-які позитивні результати у попередньому дослідженні на етанол, опіати, барбітурати, амфетаміни, метаболіти кокаїну, метадон, пропоксифен, фенциклідин, бензодіазепіни, та канабіноїди у зразках зібраної сечі, відома чутливість до гідроморфону, налоксону або подібних сполук тощо.

Вищенаведені фармакокінетичні дані бажано досягаються при введенні фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної або налоксон або його фармацевтично прийнятної солі або похідної вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, pH 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при  $37^\circ C$  становить:

через годину: 25-55мас. % фармацевтично активних агентів,

через 2 години: 45-75мас. % фармацевтично активних агентів,

через 3 години: 55-85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 60-90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 70-100мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин більше ніж 85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: більше ніж 90мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Вищенаведені фармакокінетичні дані ще більш бажано досягаються при введенні фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, яка містить щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, або налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, який бажано об'єднують з цими фармацевтично активними агентами з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням; де кількість гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, вивільнених *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку, рН 1,2 використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37° С становить:

через годину: 30-50мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 50-70мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 60-80мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 65-85мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 75-95мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин більше ніж 90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: більше ніж 100мас. % фармацевтично активних агентів.

Фармацевтично активні агенти бажано знаходяться у формі гідроморфон HCl та налоксон HCl. Фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням може містити ці активні компоненти у вищенаведеній кількості та масовому співвідношенні приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3. Композиція може бути резистентною до спирту як описано далі.

Фармацевтичні композиції з пролонгованим вивільненням, як вказано у даному документі, одержували, використовуючи спосіб виробництва, який включає щонайменше наступні стадії:

- a) одержання гранул, які містять щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну та щонайменше налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну,
- b) необов'язково відбір гранул стадії a) по суті однаково розміру;
- c) необов'язково додавання додаткового матеріалу з пролонгованим вивільненням;
- d) пресування вказаних гранул стадії a), стадії b) або стадії c) з одержанням оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням у формі таблетки,
- e) необов'язково теплова обробка вказаних гранул стадії d);
- f) необов'язково розміщення покриття з пролонгованим вивільненням або на гранулах стадії a), b) або c) або на монолітній композиції, одержаній на стадії d) або e);
- g) необов'язково отвердження одержаної композиції.

Зрозуміло, що щонайменше пресування стадія c) дає оральну фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням у формі таблетки, яка містить матрицю з пролонгованим вивільненням. Однак, гранули, одержані на стадії a), можуть також вже містити матрицю з пролонгованим вивільненням.

Фармацевтичні композиції з пролонгованим вивільненням, як вказано у даному документі, також одержують, використовуючи спосіб виробництва, який включає щонайменше наступні стадії:

- a) одержання гранул, які містять щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну та щонайменше налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну,
- b) необов'язково відбір гранул стадії a) по суті однаково розміру;
- c) необов'язково теплова обробка вказаних гранул стадії a) або стадії b);
- d) необов'язково розміщення покриття з пролонгованим вивільненням або на гранулах стадії a), b) або c);
- e) необов'язково отвердження одержаної композиції.

Фахівець у галузі знає різні засоби та способи одержання гранул стадії a).

У одному варіанті втілення, такі гранули можуть бути одержані вологим або сухим гранулюванням. Таким чином, для одержання гранул стадії a) спосіб може містити наступні стадії:

- aa) змішування матеріалу з пролонгованим вивільненням з щонайменше гідроморфоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та щонайменше налоксоном або його

фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та необов'язково з фармацевтично прийнятним наповнювачем,

аб) вологе або сухе гранулювання вказаної суміші стадії аа) з одержанням гранул, та необов'язково сфероутворення,

ас) висушування вказаних гранул стадії аб).

Фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть включати наповнювачі, зв'язувальні речовини, лубриканти, модифікатори швидкості вивільнення, сфероутворювальні агенти, агенти проти склеювання, тощо, як зазначалось вище. Однак, деякі з цих ексципієнтів, такі як, наприклад, лубриканти можуть додаватись на більш пізніх стадіях (дивитись нижче).

Для одержання таких гранул існують різні технології. Фахівець може використовувати, наприклад, барабанне гранулювання або гранулювання з псевдозрідженим шаром.

Альтернативно та/або додатково гранули стадії а) можуть бути одержані за стадіями:

аа) змішування матеріалу матриці з пролонгованим вивільненням з щонайменше гідроморфоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та щонайменше налоксоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та необов'язково з фармацевтично прийнятним наповнювачем,

аб) штампування вказаної суміші стадії аа) з одержанням гранул,

ас) висушування вказаних гранул стадії аб).

Фармацевтично прийнятні ексципієнти можуть включати наповнювачі, зв'язувальні речовини, лубриканти, модифікатори швидкості вивільнення, сфероутворювальні агенти, агенти проти склеювання, тощо, як зазначалось вище. Однак, деякі з цих ексципієнтів, такі як, наприклад, лубриканти можуть додаватись на більш пізніх стадіях (дивитись нижче).

Для одержання екструдованих гранул існують різні технології екструдування. Наприклад, фахівець може використовувати екструдер з одним або подвійний шнеком. Для екструдерів з подвійним шнеком, фахівець може використовувати протилежно-обертальні або спів-обертальні гвинти, що необов'язково мають лопаті.

Як вказано вище, гранули, які можуть бути одержані екструзією з вологим гранулюванням, можуть бути висушені перед змішуванням з щонайменше одним фармацевтично активним агентом.

Зазвичай, висушування здійснюють при вологості в діапазоні від приблизно 0,5 % до приблизно 5,0 % при температурі в діапазоні від приблизно 20 °C до приблизно 90 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин. Висушування при вологості навколишнього середовища при температурі в діапазоні від приблизно 40 °C до приблизно 90 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 15 хв. до приблизно 2 годин є бажаним.

Гранули потім можуть бути необов'язково просіяні, для відбору гранул по суті однаково розміру. Відбір гранул по суті однаково розміру перед їх пресуванням покращує властивості пролонгованого вивільнення кінцевої фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням, з огляду на те, що активні компоненти та гранули вважають більш однорідно розподіленими, що може запобігти нерівномірності у профілі вивільнення. Гранули де щонайменше приблизно 70 %, бажано щонайменше приблизно 80 %, більш бажано щонайменше приблизно 90 % мають приблизно однаковий середній розмір, зазвичай вважають як гранули по суті однаково розміру.

Бажано, вибирають гранули середнього розміру в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 2 мм, більш бажано в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 1 мм, та ще більш бажано в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 600 мкм. Відбір здійснюють, використовуючи сито з відповідним розміром отворів.

У деяких варіантах втілення, гранули перемелюють перед відбором за розміром. Перемелювання може як збільшити продуктивність стадії відбору, так і покращити придатність гранул для наступної стадії пресування. Для перемелювання використовують, наприклад, перфоратор або конічний млин з рухомим дном/верхівкою.

Хоча гранули можуть бути одержані шляхом вологого гранулювання, безводні стадії виготовлення, та способи, такі як безводна екструзія, є бажаними, щонайменше де гідроморфон та налоксон або їх фармацевтично прийнятні солі або похідні, є включеними у матрицю з пролонгованим вивільненням. Перевага у застосуванні безводних стадій виготовлення та способів одержання матриць з пролонгованим вивільненням, пов'язана з тим, що вони мають позитивний вплив на хімічну стабільність гідроморфону або налоксону або їх фармацевтично прийнятних солей або похідних. Після того як активні агенти були включені у таку матрицю з пролонгованим вивільненням, необов'язкове додаткове нанесення, наприклад, покриття з пролонгованим вивільненням, не повинно обов'язково проходити у безводний спосіб. Зрозуміло, що термін "безводне виготовлення" вказує на те, що спосіб одержання матриці з пролонгованим вивільненням здійснюють за відсутності значної кількості води. Це не означає, що використані компоненти не містять молекулярно зв'язаної води. Таким чином, навіть коли спосіб здійснюють у безводній манері, такий як екструзія, налоксон гідрохлорид може, наприклад, постачатись як дигідрат, та наповнювачі, такі як лактоза, можуть постачатись як моногідрат лактози, навіть якщо безводна лактоза є бажаною.

При пресуванні фармацевтично активного агенту(ів) з гранулами, застосовують звичайне обладнання для таблетування, таке як наприклад, прес Fette або Kilian.

При пресуванні гранул та активних сполук, також додають фармацевтично прийнятні ексціпієнти, що зазвичай використовують у галузі. Наприклад, додають лубриканти, агенти проти склеювання, зв'язувальні речовини тощо. Серед лубрикантів, бажаним є застосування стеарату магнію та/або тальку у вищенаведеній кількості.

Як вказано вище, фармацевтичні дозовані форми з пролонгованим вивільненням за винаходом можуть додатково піддаватись стадії теплової обробки, як було зазначено вище.

Покриття з пролонгованим вивільненням одержують за способами, відомими у галузі, такими як розпилення з псевдозрідженим шаром.

Як описано вище, винахід в деяких варіантах втілення стосується оральних фармацевтичних композицій з пролонгованим вивільненням, що містять гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, що містять гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у масовому співвідношенні від приблизно 2:1 до приблизно 1:3, бажано приблизно 2:1, 1:1, 1:2 або 1:3. Зрозуміло, що для цих варіантів втілення, гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, містять в різних фармацевтичних композиціях, які потім вводять одночасно або послідовно з метою забезпечення переваг встановленого співвідношення.

Винахід далі проілюстровано за допомогою конкретних прикладів. Ці приклади, однак, не слід розглядати як вичерпні.

Приклади

Приклад 1:

Виготовляли таблетки складу як показано в Таблиці 1.

Таблетки	F880/99	F880/105	F893/31
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	2,0	2,0	2,0
Налоксон HCl	4,0	4,0	4,0
Стеариловий спирт	25,0	25,0	25,0
Етилцелюлоза N45	20,0	20,0	---
Безводна лактоза	76,4	76,4	76,4
Еудрагіт RSPO*	---	---	20,0
Стеарил фумарат натрію	2,6	2,6	2,6
Гіпромелоза K100M	20,0	---	20,0
Ксантанова смола "екстра"	---	12,0	---
Загальна	150,0	142,0	150

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариловим спиртом та або етилцелюлозою N45 або Еудрагітом RSPO як полімером з пролонгованим вивільненням у двоконусному міксері протягом 10 хв.

Потім суміш формують з розплаву, використовуючи нагрітий двошнековий екструдер.

Екструдер мав наступний температурний профіль:

Тип екструдера	Подвійний шнек
Зона нагрівання 1 (зона постачання)	25 °C
Зона нагрівання 2	50-55 °C
Зона нагрівання 3	73-83 °C
Зони нагрівання 5-10	70-80 °C
Екструзійна головка	50-55

Швидкість постачання становила 10-15 кг/годину. Швидкість шнеку встановлювали на рівні 150-250 об./хв. Форма екструзійної головки підходила для багаторядної екструзії. Стиснене повітря використовували для охолодження екструдованих рядів на конвеєрній смузі.

Потім, ряди перемелювали з одержанням гранул. Для перемелювання, використовували млин Retsch з ситом 1,25 мм. Це забезпечує по суті однакове розподілення розміру гранул, головним чином в діапазоні 100-600 мкм.

Гранули потім змішували з стеарилфумаратом натрію, який включали у лубрикант. Окрім цього, у модифікатор вивільнення включають гіпромелозу K100M. Ці компоненти змішували протягом додаткових 5 хв. Гранули потім пресували в таблетки, використовуючи прес Kilian.

Таблетки F880/99, F880/105 та F893/31 потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro*, використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Вивільнення *in vitro* позначено як процент (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 2.

Таблиця 2

Таблетки	F880/99		F880/105		F893/31	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
0,5 год.	25	24	29	28	25	23
1 год.	37	35	41	40	36	33
2 год.	55	53	59	56	53	49
3 год.	68	66	71	68	65	62
4 год.	78	77	79	77	75	71
5 год.	88	86	86	83	83	79
6 год.	94	92	91	88	89	85
7 год.	97	96	93	91	92	89
8 год.	99	97	96	94	95	92
9 год.	99	98	97	96	97	95
10 год.	99	98	98	97	97	96
11 год.	99	98	99	98	97	96
12 год.	99	98	99	98	97	96

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl, 0,1 N HCl м/о 40 % EtOH=0,1 N HCl pH 1,2 без 40 % етанолу; значення є середніми з 6 вимірювань.

Таблетки далі оцінювали на стійкість до спирту. З цією метою рівні вивільнення *in vitro* визначали, використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2) з 40 % EtOH. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Рівні вивільнення *in vitro* позначали як процент (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 3.

Таблиця 3

Таблетка	F880/99		F880/105		F893/31	
Середовище розчинення	0,1 N HCl w 40 % EtOH		0,1 N HCl w 40 % EtOH		0,1 N HCl w 40 % EtOH	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 хв.	0	0	0	0	0	0
30 хв.	12	11	9	9	12	11
45 хв.	16	16	23	21	17	16
60 хв.	21	20	39	36	21	20
90 хв.	25	24	63	59	25	23
120 хв.	31	30	83	77	31	29

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl, 0,1 N HCl w 40 % EtOH=0,1 N HCl pH 1,2 з 40 % етанолу, значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 2

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 4.

Таблиця 4

Таблетки	F880/77	F880/83	F893/89
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	2,0	2,0	2,0
Налоксон HCl	4,0	4,0	4,0
Стеариловий спирт	25,0	25,0	15,0
Етилцелюлоза N45	20,0	20,0	20
Безводна лактоза	76,4	76,4	76,4
стеарил фумарат натрію	2,6	2,6	2,6
Гіпромелоза K100M'Extra"	20,0	7,5	12,5
Загальна	150	142,5	137,5

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариловим спиртом та етилцелюлозою як полімером з пролонгованим вивільненням у двоконусному міксері протягом 10 хв.

Потім суміш формують з розплаву, використовуючи нагрітий двошнековий екструдер.

Екструдер мав наступний температурний профіль:

Тип екструдера	Подвійний шнек
Зона нагрівання 1 (зона постачання)	25 °C
Зона нагрівання 2	50-55 °C
Зона нагрівання 3	73-83 °C
Зони нагрівання 5-10	70-80 °C
Екструзійна головка	50-55

Швидкість постачання становила 10-15 кг/годину. Швидкість шнеку встановлювали на рівні 150-250об./хв. Форма екструзійної головки підходила для багаторядної екструзії. Стиснене повітря використовували для охолодження екструдованих рядів на конвеєрній смузі.

Потім, ряди перемелювали з одержанням гранул. Для перемелювання, використовували млин Retsch з ситом 1,25 мм. В результаті отримували гранули з по суті однаковим розміром, зазвичай у діапазоні 100-600 мкм.

Гранули потім змішували з стеарилфумаратом натрію який включали у лубрикант. Окрім цього, у модифікатор вивільнення включали Гіпромелозу K100M. Ці компоненти змішували протягом додаткових 5 хв. Гранули потім пресували в таблетки використовуючи прес Kilian.

Таблетки F880/77, F880/83 та F880/89 потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Таблетки F880/77, F880/83 та F880/89 далі оцінювали на стійкість до спирту. З цією метою рівні вивільнення in vitro визначали, використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2) з 40 % EtOH. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблицях 5-6.

Таблиця 5

Таблетки	F880/77		F880/83		F880/89	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal

сполука						
0,5 год.	16	14	25	24	23	20
1 год.	24	22	40	39	35	33
2 год.	38	35	68	67	51	49
3 год.	50	45	87	86	65	63
4 год.	59	54	96	96	78	76
5 год.	68	62	99	99	87	86
6 год.	76	70	100	100	95	93
7 год.	82	77	100	100	96	95
8 год.	87	82	101	100	96	95
9 год.	92	86	101	101	97	96
10 год.	95	90	101	100	96	96
11 год.	97	93	101	101	97	96
12 год.	99	94	102	101	97	96

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Таблиця 6

Таблетки	F880/77		F880/83		F880/89	
Середовище розчинення	0,1 N HCl w 40 % EtOH		0,1 N HCl w 40 % EtOH		0,1 N HCl w 40 % EtOH	
Тестована активна сполука	Hm	NaI	Hm	NaI	Hm	NaI
15 хв.	15	14	12	10	10	8
30 хв.	25	22	19	17	16	14
45 хв.	37	34	24	23	21	20
60 хв.	n.d.	n.d.	29	28	25	23
90 хв.	n.d.	n.d.	37	35	32	30
120 хв.	n.d.	n.d.	43	42	38	36

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl, 0,1 N HCl w 40 % EtOH=0,1 N HCl pH 1,2 з 40 % етанолу, n.d. = не визначено; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 3:

Одержували гранули за складом, показаним в таблиці 7.

Таблиця 7

Таблетки	PN3450	PN3451	PN3452
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,0	4,0	4,0
Налоксон HCl	8,0	8,0	8,0
Гідроксипропілцелюлоза	5,0	5,0	5,0
Стеариловий спирт	17,5	25,0	25,0
Етилцелюлоза N45	7,5	10,0	15,0
Безводна лактоза	46,0	46,0	46,0
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75	0,75
Загальна	90	100	105

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв.

Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер.

Температурний профіль був наступний:

Тип екструдера	Подвійний шнек
Зона нагрівання 1 (зона постачання)	25 °C

Зона нагрівання 2	50-55 °C
Зона нагрівання 3	73-83 °C
Зони нагрівання 5-10	70-80 °C
Екструзійна головка	50-55

Швидкість постачання становила 10-15 кг/годину. Швидкість шнеку встановлювали на рівні 150-250 об./хв. Форма екструзійної головки підходила для багаторядної екструзії. Стиснене повітря використовували для охолодження екструдованих рядів на конвеєрній смузі.

Гранули перемелювали та перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки та піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °C.

Фігура 1 показала, наприклад, що у випадку PN3450 тепла обробка матриці з пролонгованим вивільненням покращує фізичну стабільність композиції, наприклад, зменшується поява тріщин та покращується цілісність таблетки. Подібні спостереження здійснювали щодо інших підданих тепловій обробці таблеток, вказаних у даному документі. Це може позитивно вплинути на властивості композиції вивільнення *in vitro*, зокрема, на *in vivo* параметри, такі як тріщини можуть, наприклад, вплинути на властивості вивільнення у непередбачуваній формі, внаслідок наприклад, неочікуваної зміни поверхні таблетки. Більш того, міцність таблетки збільшується зазвичай на 6 кФ - 10-11 кФ.

Таблетки PN3450, PN3451 та PN3452 потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 9.

Таблиця 9

Таблетки	PN3450		PN3451		PN3452	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	51,50	50,80	40,54	39,69	33,22	32,31
2 год.	68,10	67,60	54,82	53,92	45,89	45,04
3 год.	78,50	78,30	64,22	63,54	54,80	54,05
4 год.	85,50	85,60	71,72	71,11	61,85	61,21
5 год.	90,50	90,70	77,74	77,28	67,57	67,06
6 год.	93,90	94,30	82,11	81,72	72,22	71,97
7 год.	95,90	96,60	85,82	85,65	76,29	75,94
8 год.	96,90	97,90	89,19	89,24	79,75	79,63
9 год.	97,50	98,50	91,82	91,93	82,81	82,73
10 год.	97,50	98,60	93,71	94,04	85,24	85,59
11 год.	97,00	98,30	95,19	95,72	87,60	87,83
12 год.	97,20	98,40	96,54	97,26	89,43	89,91

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Потім, таблетки PN350, PN3451 та PN3452 поміщали у PVC блістерні упаковки та зберігали протягом 3 місяців при 25 °C та 60 % в.в. або протягом 1, 2 та 3 місяців при 40 °C та 75 % в.в.

Всі таблетки тестували спочатку або після зберігання на загальний вміст подібних сполук. Результати показані в таблиці 10.

Таблиця 10

Таблетки	PN3450	PN3450	PN3451	PN3451	PN3452	PN3452
Контейнер	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC	PVC
Зберігання	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.
Початок	0,15 %	0,15 %	0,15 %	0,15 %	0,16 %	0,16 %



1 місяць	---	0,26 %	---	0,31 %	---	0,33 %
2 місяці	---	0,28 %	---	0,39 %	---	0,29 %
3 місяці	0,33 %	0,24 %	0,34 %	0,24 %	0,36 %	0,32 %

Приклад 4:

Одержували гранули за складом, показаним в Таблиці 11.

Таблиця 11

Таблетки	F923/16
Інгредієнт	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,0
Налоксон HCl	8,0
Гідроксипропілцелюлоза	5,0
Стеариловий спирт	25,0
Етилцелюлоза N45	10,0
Безводна лактоза	46,0
Загальна	98

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв.

Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер. Гранули перемелювали та перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки.

Таблетки F923/16 піддавали тепловій обробці протягом 15 хв. при 55 °C. Піддані тепловій обробці таблетки позначали як F922/58A.

Таблетки F923/16 піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °C. Піддані тепловій обробці таблетки позначали як F922/58B.

Таблетки F923/16 піддавали тепловій обробці протягом 45 хв. при 55 °C. Піддані тепловій обробці таблетки позначали як F922/58C.

Таблетки F923/16 а також їхні піддані тепловій обробці аналоги потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 12.

Таблиця 12

Таблетки	F923/16		F923/58A		F923/58B		F923/58C	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	48	47	40,06	39,10	39,12	38,17	38,31	37,54
2 год.	64	64	53,93	52,15	53,47	52,68	52,43	51,04
3 год.	75	74	63,75	62,68	63,79	62,34	62,19	61,07
4 год.	82	82	71,05	70,47	70,74	69,86	69,53	68,41
5 год.	86	87	78,03	77,01	76,58	75,71	75,37	76,35
6 год.	91	92	81,42	81,27	81,27	80,61	79,94	79,05
7 год.	94	94	84,75	84,56	85,59	82,89	83,97	83,26
8 год.	95	96	87,70	87,62	88,74	88,42	87,17	86,71
9 год.	96	97	91,27	90,97	90,86	90,71	89,67	88,92
10 год.	96	97	92,80	92,86	92,88	92,73	92,80	92,34
11 год.	96	97	94,14	94,45	94,32	94,42	93,73	91,82
12 год.	98	97	95,16	95,46	96,33	95,58	94,60	94,55

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 5:

Одержували таблетки з матриксом з пролонгованим вивільненням та порівнюваним складом як в прикладі 3 проте, що містять 20 мг етилцелюлози. Ці таблетки потім піддавали різним видам теплової обробки.

F922/70C: піддавали теплової обробці протягом 45 хв. при 55 °C

F922/70D: піддавали теплової обробці протягом 60 хв. при 55 °C

F922/70E: піддавали теплової обробці протягом 75 хв. при 55 °C

Таблетки F922/70C, F922/70D та F922/70E потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 13.

Таблиця 13

Таблетки	F922/70C		F922/70BD		F922/70E	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	23,09	21,44	22,56	20,95	21,89	20,37
2 год.	33,32	31,48	31,65	29,87	31,24	29,27
3 год.	41,16	38,85	38,90	36,71	38,24	36,14
4 год.	47,38	45,14	44,50	42,18	44,05	41,80
5 год.	52,37	49,95	49,65	47,36	49,11	46,87
6 год.	57,11	54,79	53,72	51,77	53,39	51,11
7 год.	60,75	59,23	57,67	55,57	57,25	55,11
8 год.	65,12	62,84	61,13	59,31	60,78	58,65
9 год.	68,15	66,50	64,27	62,44	63,93	61,81
10 год.	71,75	69,40	67,47	65,21	66,76	64,95
11 год.	74,02	72,26	70,10	68,42	69,53	67,72
12 год.	76,49	75,01	72,82	70,86	71,83	70,16

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 6

Одержували таблетки F906/46 з матриксом з пролонгованим вивільненням та порівнюваним складом як в прикладі 3 проте, що містять 20 мг етилцелюлози. Ці таблетки потім піддавали різним видам теплової обробки.

F906/95B: F906/46 піддавали теплової обробці протягом 15 хв. при 55 °C

F906/95C: F906/46 піддавали теплової обробці протягом 45 хв. при 55 °C

Таблетки F906/46, F906/95B and F906/95C потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 14.

Таблиця 14

Таблетки	F906/46		F9906/95B		F906/95C	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	42,23	41,72	35,2	34,1	35,9	34,8
2 год.	57,26	57,35	48,8	47,8	49,8	48,9

3 год.	68,41	69,12	58,1	57,4	59,4	58,7
4 год.	89,71	89,87	64,5	64,0	65,4	65,0
5 год.	95,66	96,01	71,6	71,4	71,4	71,3
6 год.	96,21	96,69	77,2	77,3	77,8	77,8
7 год.	96,24	96,80	80,6	80,7	82,6	82,5
8 год.	96,29	96,70	85,6	85,7	85,6	85,5
9 год.	96,24	96,75	88,1	88,2	89,7	89,6
10 год.	96,27	96,88	91,6	91,7	90,6	90,4
11 год.	96,38	96,87	93,4	93,7	93,1	93,4
12 год.	96,26	96,85	94,7	95,2	93,9	94,3

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

#### Приклад 7

Одержували таблетки зі складом показаним в таблиці 15.

Таблиця 15

Таблетки	933/67	F933/69	F933/71	F933/73
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	2,0	4,0	4,0	4,0
Налоксон HCl	4,0	2,0	4,0	12,0
Гідроксипропілцелюлоза	5,0	5,0	5,0	5,0
Стеариловий спирт	25,0	25,0	25,0	25,0
Етилцелюлоза N45	10,0	10,0	10,0	10,0
Безводна лактоза	52,0	52,0	50,0	42,0
Тальк	1,25	1,25	1,25	1,25
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	0,75
Загальна	100	100	100	100

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву, використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище.

Гранули перемелювали та перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °C.

Таблетки F933/67, F933/69, F933/71 and F933/73 потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 16.

Таблиця 16

Таблетки	F933/67		F933/69		F933/71		F933/73	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	38,16	37,43	38,24	37,75	39,15	38,22	42,14	40,53
2 год.	52,62	51,72	53,18	52,23	53,69	52,54	57,09	55,52
3 год.	62,53	61,83	63,45	62,35	63,42	62,60	67,91	66,23
4 год.	70,09	69,43	71,23	70,26	70,94	70,02	75,35	73,88
5 год.	76,18	75,56	77,48	76,50	76,89	75,93	81,10	79,68
6 год.	81,03	80,48	82,50	81,63	81,66	80,68	85,90	84,79
7 год.	84,93	84,74	86,70	85,77	85,49	84,77	89,59	88,81

8 год.	88,38	88,30	89,90	88,98	88,63	87,76	92,33	91,74
9 год.	91,30	91,17	92,81	91,81	91,11	90,31	94,21	93,78
10 год.	93,48	93,63	94,97	94,13	93,16	92,53	96,13	95,87
11 год.	95,36	95,66	96,71	96,03	94,67	93,84	97,31	97,29
12 год.	96,88	97,32	98,06	97,47	95,98	95,37	98,78	99,08

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

#### Приклад 8

Таблетки F918/109 з подібним складом як у прикладах 1-7 виготовляли та отверджували протягом 60 хв. при 55 °С. Їх зберігали протягом місяця при 25 °С та 60° відносної вологості (в.в.) або протягом 1 місяць при 40 °С та 75 % в.в.

Таблетки F919/77 з подібним складом як у прикладах 1-7 виготовляли та отверджували протягом 30 хв. при 55 °С. Їх зберігали протягом 1 або 2 місяців при 40 °С та 75 % в.в.

Таблетки F918/109 та F919/77 потім аналізували спочатку або після зберігання на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблицях 17 та 18.

Таблиця 17

Таблетки	F918/109		F918/109		F918/109	
Зберігання	---		1 місяць, 25 °С, 60 % в.в.		1 місяць, 40 °С, 75 % в.в.	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	32,11	31,09	32,85	31,47	35,03	33,83
2 год.	44,68	43,47	45,64	44,07	47,77	46,49
3 год.	53,86	52,54	54,62	52,89	56,80	55,47
4 год.	60,84	59,48	61,71	59,87	63,65	62,30
5 год.	66,90	65,53	67,71	65,84	69,30	67,88
6 год.	71,81	70,44	72,41	70,53	74,05	72,68
7 год.	75,90	74,65	76,58	74,83	78,18	76,77
8 год.	79,41	78,30	80,24	78,49	81,63	80,26
9 год.	82,63	81,70	83,33	81,67	84,72	83,36
10 год.	85,28	84,41	85,86	84,19	87,31	86,03
11 год.	87,67	86,88	88,37	86,72	89,39	88,21
12 год.	89,71	89,22	90,14	88,69	91,13	90,18

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Таблиця 18

Таблетки	F919/77		F919/77		F919/77	
Зберігання	---		1 місяць, 40 °С, 75 % в.в.		1 місяць, 40 °С, 75 % в.в.	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH 1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	30,29	29,36	30,49	29,50	31,07	30,12
2 год.	42,41	41,49	41,88	40,81	42,69	41,64
3 год.	51,14	50,30	50,08	48,95	50,93	49,78
4 год.	58,01	57,25	56,59	55,39	57,40	56,41
5 год.	63,64	63,05	61,98	60,72	62,60	61,78
6 год.	68,66	68,05	66,43	65,29	67,16	66,22
7 год.	72,77	72,37	70,28	69,16	71,10	70,16

8 год.	76,30	76,10	73,60	72,66	74,52	73,49
9 год.	79,47	79,32	76,55	75,72	77,38	76,63
10 год.	82,27	82,18	79,24	78,34	79,95	79,19
11 год.	84,62	84,57	81,50	80,82	82,36	81,72
12 год.	86,68	86,83	83,43	82,82	84,36	84,07

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

#### Приклад 9

Таблетки F899/29, F899/39 та F908/93 одержували подібно до прикладів 1-8.

Потім, таблетки F899/29 та F899/39 поміщали у контейнери Duma fos та зберігали протягом 1, 2 або 5 місяців при 25 °C та 60 % в.в., або при 40 °C та 75 % в.в. Таблетки

F908/93 поміщали або у PVC контейнери або у PVC покритих PVdC блістерних упаковках та зберігали протягом 1, 2 або 5 місяців при 25 °C та 60 % в.в., або при 40 °C та 75 % в.в....

Всі таблетки тестували спочатку або після зберігання на загальний вміст подібних сполук.

Результати показані в таблицях 19 та 20.

Таблиця 19

Таблетки	F899/29	F899/29	F899/39	F899/29
Контейнер	Duma fos	Duma fos	Duma fos	Duma fos
Зберігання	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.
Початок	0,05 %	0,05 %	0,16 %	0,16 %
1 місяць	---	0,09 %	---	0,17 %
2 місяців	---	0,26 %	---	0,24 %
5 місяців	0,17 %	0,30 %	0,10 %	0,24 %

Таблиця 20

Таблетка	F908/93	F908/93	F908/93	F908/93
Контейнер	PVC	PVC	PVS/PVdC	PVC/PVdC
Зберігання	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	25 °C/60 % в.в.	40 °C/75 % в.в.
Початок	0,10 %	0,10 %	0,10 %	0,10 %
1 місяць	0,21 %	0,24 %	0,40 %	0,31 %
2 місяців	0,25 %	0,30 %	0,65 %	0,46 %
5 місяців	---	0,49 %	---	0,64 %

#### Приклад 10

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 21.

Таблиця 21

Таблетки	933/107B	F929/73B	F929/85B	F929/79B
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Налоксон HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45	15,0	15,0	15,0	15,0
Стеариловий спирт	25,0	25,0	25,0	25,0
Безводна лактоза	46,0	46,0	46,0	46,0
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75	0,75	0,75
Загальна	105	105	105	105
Surelease E7-7050*		7,00	5,00	3,75
Opadry II коричневий*		2,30	2,50	3,75
Очищена вода**		28,0	20,0	15,0

Загальна	105	114,3	112,5	112,5
----------	-----	-------	-------	-------

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\* випаровувалось протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 45 хв. при 55 °С. Потім наносили покриття.

Таблетки F933/107B, F929/73B, F929/85B та F929/79B потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з рН 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 22.

Таблиця 22

Таблетки	F933/107B		F929/73B		F929/85B		F929/79B	
Середовище розчинення	0,1 N HCl рН1,2		0,1 N HCl рН1,2		0,1 N HCl рН1,2		0,1 N HCl рН1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	41,11	40,19	0,13	0,19	8,61	7,26	29,21	27,74
2 год.	56,10	55,15	0,81	0,65	17,89	15,80	43,70	41,98
3 год.	66,02	64,99	1,58	1,27	25,06	22,59	54,21	52,41
4 год.	73,90	73,07	2,55	1,97	31,14	28,42	62,18	60,40
5 год.	79,71	79,18	3,45	2,65	36,34	33,38	68,94	67,27
6 год.	84,28	83,60	5,08	3,95	41,15	38,09	74,37	72,63
7 год.	88,19	87,84	6,76	5,45	45,75	42,60	78,62	77,05
8 год.	91,29	91,03	8,56	7,05	50,55	47,25	82,91	81,37
9 год.	93,91	93,62	10,18	8,51	54,51	51,28	86,11	84,57
10 год.	95,95	95,91	11,92	10,05	58,50	55,34	88,67	87,31
11 год.	97,67	98,06	13,56	11,62	61,91	58,80	91,23	90,11
12 год.	98,57	98,74	15,37	13,27	65,24	62,11	92,91	91,70

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 11

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 23.

Таблиця 23

Таблетки	F941/07B	F929/91C	F929/97C
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00	4,00
Налоксон HCl	4,00	4,00	4,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45*	7,50	7,50	7,50
Стеариловий спирт	17,5	17,5	17,5
Безводна лактоза	50,0	50,0	50,0
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75	0,75
Загальна	90	90	90
Surelease E7-7050*		7,50	10,0
Opadry II коричневий*		5,00	5,00
Очищена вода**		30,0	40,0

Загальна	90	102,5	105

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\* випаровувалось протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 45 хв. при 55 °C. Потім наносили покриття.

Таблетки F941/07B, F929/91C and F929/97C потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 24.

Таблица 24

Таблетки	F941/07B,		F929/91C		F929/97C	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	48,75	47,97	12,07	11,02	1,30	0,97
2 год.	65,20	64,34	25,71	24,46	4,46	3,51
3 год.	75,96	75,05	35,83	34,48	7,82	6,46
4 год.	83,03	82,25	44,13	42,68	11,81	10,09
5 год.	88,29	87,64	51,32	49,85	18,08	16,14
6 год.	92,21	91,60	57,86	56,41	28,52	26,46
7 год.	94,81	94,48	63,60	62,18	35,81	33,71
8 год.	96,53	96,01	68,42	66,99	41,92	39,79
9 год.	97,31	97,11	72,85	71,44	47,04	44,85
10 год.	97,54	97,46	76,94	75,72	51,46	49,24
11 год.	97,75	97,82	79,73	78,48	55,40	53,22
12 год.	97,70	97,71	82,77	81,59	58,87	56,65

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Таблетки F929/91C and F929/97C далі оцінювали на стійкість до спирту. З цією метою рівні вивільнення in vitro визначали, використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2) з 40 % EtOH. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 25.

Таблица 25

Таблетки	F929/91C		F929/97C	
Середовище розчинення	0,1 N HCl w 40 % EtOH		0,1 N HCl w 40 % EtOH	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal
15 хв.	1,16	0,78	0,00	0,00
30 хв.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
45 хв.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
60 хв.	12,07	11,02	1,30	0,97

90 хв.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
120 хв.	25,71	24,46	4,46	3,51

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl, 0,1 N HCl w 40 % EtOH=0,1 N HCl pH 1,2 з 40 % етанолу, n.d. = не визначено

#### Приклад 12

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 26 одержували.

Таблиця 26

Таблетки	F941/60B	F945/06	F944/86	F945/30
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Налоксон HCl	2,00	2,00	8,00	8,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45	15,0	15,0	10,00	10,00
Стеариловий спирт	25,0	25,0	25,0	25,0
Безводна лактоза	52,0	52,0	46,0	46,0
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75	0,75	0,75
Загальна	105	105	100	100
Surelease E7-7050*		12,0		7,50
Opadry II коричневий*		0,0		5,00
Очищена вода**		48,0		30,0
Загальна	105	117	100	112,5

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\* випаровувалось протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки F941/60B піддавали тепловій обробці протягом 45 хв. при 55 °C. Таблетки F944/86 піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °C. Потім наносили покриття.

Таблетки F941/60B, F945/06, F944/86 та F945/30 потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 27.

Таблиця 27

Таблетки	F941/60B		F945/06		F944/86		F945/30	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	31,91	31,30	0,07	0,24	42,34	41,05	10,12	8,50
2 год.	44,71	44,11	0,00	0,00	57,27	55,66	22,45	20,08
3 год.	53,54	52,76	0,00	0,15	67,40	65,71	31,05	28,40
4 год.	60,84	59,92	0,00	0,00	75,13	73,49	37,72	34,87
5 год.	66,54	65,73	0,00	0,00	80,39	79,05	43,69	40,70



6 год.	71,65	70,74	0,00	0,45	85,16	83,78	49,07	45,90
7 год.	75,81	74,88	0,00	0,86	88,91	87,48	53,65	50,47
8 год.	79,32	78,62	0,00	1,15	91,74	90,58	58,14	54,82
9 год.	82,63	81,74	0,00	1,31	94,30	93,04	61,81	58,69
10 год.	85,47	84,67	0,00	1,50	96,59	95,76	65,50	62,36
11 год.	87,92	87,17	0,00	1,68	97,14	96,57	69,01	65,70
12 год.	89,64	88,92	0,00	1,87	97,82	97,39	72,00	68,89

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 13

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 28.

Таблиця 28

Таблетки	F941/07B	F944/49	F929/103
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00	4,00
Налоксон HCl	4,00	4,00	4,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45	7,50	7,50	7,50
Стеариловий спирт	17,5	17,5	17,5
Безводна лактоза	50,0	50,0	50,0
Стеарат магнію	1,25	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75	0,75
Загальна	90	90	90
Еудрагіт RL30D*		5,00	14,0
Еудрагіт RS30D*		5,00	0,00
Тальк		5,00	7,00
Триетилцитрат		2,00	2,80
Очищена вода**		44,8	62,6
Загальна	90	107	113,8

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\*випаровувалось протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 45 хв. при 55 °C. Потім наносили покриття.

Таблетки F941/07B, F944/49 та F929/103 потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 29.

Таблиця 29

Таблетки	F941/07B		F944/49		F929/103	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	NaI	Hm	NaI	Hm	NaI
1 год.	48,75	47,97	6,04	4,60	14,54	12,42

2 год.	65,20	64,34	24,83	21,75	39,00	35,75
3 год.	75,96	75,05	49,18	46,69	57,55	54,52
4 год.	83,03	82,25	61,94	59,94	70,09	67,76
5 год.	88,29	87,64	71,03	69,11	78,89	77,01
6 год.	92,21	91,60	78,22	76,31	85,20	83,57
7 год.	94,81	94,48	83,60	81,83	89,78	88,43
8 год.	96,53	96,01	87,96	86,66	93,23	92,16
9 год.	97,31	97,11	91,56	90,05	95,60	94,58
10 год.	97,54	97,46	93,89	92,84	97,08	96,33
11 год.	97,75	97,82	95,84	95,06	98,16	97,36
12 год.	97,70	97,71	97,07	96,61	98,46	98,01

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

#### Приклад 14

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 30.

Таблиця 30

Таблетки	F944/90	F944/101D
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00
Налоксон HCl	8,00	8,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45	7,50	7,50
Стеариловий спирт	17,5	17,5
Безводна лактоза	46,0	46,0
Стеарат магнію	1,25	1,25
Тальк	0,75	0,75
Загальна	90	90
Surelease E7-7050*		7,50
Бажано Advantia* (Aquarius HPMC)		5,00
Очищена вода**		30,0
Загальна	90	102,5

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\* випаровувалось протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °С. Потім наносили покриття.

Таблетки F944/90 та F944/101D потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 31.

Таблиця 31

Таблетки	F944/90		F944/101D	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	NaI	Hm	NaI
1 год.	51,08	49,95	21,88	20,12

2 год.	68,55	67,18	38,23	36,15
3 год.	79,32	77,97	50,93	48,65
4 год.	86,47	85,26	60,36	58,15
5 год.	91,63	90,53	67,82	65,77
6 год.	94,86	94,04	74,74	72,72
7 год.	96,95	96,34	79,32	77,41
8 год.	97,90	97,48	83,90	82,14
9 год.	98,56	98,27	87,03	85,47
10 год.	98,97	98,72	90,14	88,73
11 год.	98,86	98,71	92,32	91,10
12 год.	98,87	98,76	94,09	93,11

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Одержували таблетки подібні до F994/101D. В таблетках F994/101B, збільшення маси за рахунок покриття становило приблизно 5 мг. Таблетки F994/101E були такими ж як таблетки F994/101D, окрім того, що їх отверджували 30 хв. при 55 °C після нанесення покриття. Ці таблетки також тестували на вивільнення in vitro.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 32.

Таблиця 32

Таблетки	F944/101B		F944/101D		F944/101E	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	NaI	Hm	NaI	Hm	NaI
1 год.	33,91	32,23	21,88	20,12	15,55	13,05
2 год.	50,66	48,53	38,23	36,15	31,17	28,20
3 год.	62,06	59,71	50,93	48,65	42,66	39,67
4 год.	70,64	68,21	60,36	58,15	52,68	49,67
5 год.	77,57	75,20	67,82	65,77	60,06	56,91
6 год.	82,52	80,46	74,74	72,72	67,14	64,15
7 год.	86,96	84,87	79,32	77,41	72,70	69,83
8 год.	90,51	88,57	83,90	82,14	77,78	75,03
9 год.	92,75	90,85	87,03	85,47	82,36	79,77
10 год.	94,99	93,44	90,14	88,73	85,18	82,76
11 год.	95,81	94,56	92,32	91,10	87,84	85,55
12 год.	97,02	95,83	94,09	93,11	90,58	88,36

Hm = гідроморфон HCl, NaI = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 15

Одержували таблетки зі складом показаним в Таблиці 33.

Таблиця 33

Таблетки	PN3450	F944/78	PN3451	F944/82	F945/69
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,0	4,00	4,0	4,00	4,00
Налоксон HCl	8,0	8,00	8,0	8,00	8,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,0	5,00	5,0	5,00	5,00
Стеариловий спирт	17,5	17,5	25,0	25,0	25,0
Етилцелюлоза N45	7,5	7,5	10,0	10,0	10,0
Безводна лактоза	46,0	46,0	46,0	46,0	46,0
Тальк	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75

Загальна	90	90	100	100	100
Стеариловий спирт (екстрагранульований)		15,00		15,00	0,00
Етилцелюлоза N45 (екстрагранульована)		0,00		0,00	15,00
Загальна	90	105	100	115	115

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву вихристовуючи нагрітій двошнековий екструдер як описано вище.

Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком та додатково кількістю екстрагранульованого стеарилового спирту або етилцелюлози у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 30 хв. при 55 °С.

Таблетки PN3450, PN3451, F944/78, F944/82 та F945/69 потім аналізували на поведінку вивільнення *in vitro* використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення *in vitro* виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 34.

Таблиця 34

Таблетки	PN3450		F944/78		PN3451		F944/82		F945/69	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	51,50	50,80	43,94	42,52	40,54	39,69	30,89	29,56	38,94	37,56
2 год.	68,10	67,60	59,69	57,94	54,82	53,92	42,72	41,12	53,24	55,65
3 год.	78,50	78,30	70,31	68,46	64,22	63,54	51,12	49,36	62,95	61,61
4 год.	85,50	85,60	77,61	75,77	71,72	71,11	57,95	56,13	70,34	68,94
5 год.	90,50	90,70	83,81	82,16	77,74	77,28	63,21	61,38	76,28	75,05
6 год.	93,90	94,30	88,25	86,65	82,11	81,72	67,88	65,91	81,31	80,03
7 год.	95,90	96,60	91,83	90,29	85,82	85,65	71,76	69,85	85,10	84,05
8 год.	96,90	97,90	94,57	93,06	89,19	89,24	75,34	73,46	88,53	87,47
9 год.	97,50	98,50	96,50	95,28	91,82	91,93	78,37	76,52	91,35	90,32
10 год.	97,50	98,60	98,34	97,37	93,71	94,04	81,07	79,29	93,67	92,44
11 год.	97,00	98,30	99,36	98,52	95,19	95,72	83,52	81,76	95,31	94,47
12 год.	97,20	98,40	99,58	98,93	96,54	97,26	85,64	83,97	96,61	95,71

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань.

Приклад 16

Одержували таблетки зі складом, показаним в Таблиці 35.

Таблиця 35

Таблетки	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	4,00	4,00	4,00	4,00
Налоксон HCl	8,00	8,00	8,00	8,00
Гідроксипропілцелюлоза	5,00	5,00	5,00	5,00
Етилцелюлоза N45	7,50	7,50	15,0	15,0
Стеариловий спирт	17,5	17,5	25,0	25,0
Безводна лактоза	52,0	52,0	46,0	46,0

Стеарат магнію	0,75	0,75	0,75	0,75
Тальк	1,25	1,25	1,25	1,25
Загальна	90	90	105	105
Surelease E7-19030*	5,00	6,00	5,00	9,00
Opadry II коричневий*	5,00	4,00	5,00	6,00
Очищена вода**	20,0	24,0	20,0	36,0
Загальна	100	100	115	120

\*вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин.

\*\* випаровувалась протягом нанесення покриття

Гідроморфон HCl та налоксон HCl змішували з безводною лактозою, стеариновим спиртом, гідроксипропілцелюлозою та етилцелюлозою N45 як полімером з пролонгованим вивільненням. Ці компоненти змішували у двоконусному міксері протягом 10 хв. Потім суміш формують з розплаву використовуючи нагрітий двошнековий екструдер як описано вище. Перемелені гранули змішували із стеаратом магнію та тальком у барабанному міксері. Потім, змішані гранули пресували в таблетки. Таблетки потім піддавали тепловій обробці протягом 60 хв. при 55 °С. Потім наносили покриття за допомогою пульверизатора Manesty air atomised spray, оснащеного форсункою розміром 1,2 мм, урегульованою для одержання моделі рівномірного розпилення, та розташованого приблизно 15 см від таблетувальної стрічки.

Тиск розпилення повітря 1,8 бар

Тиск повітря вентилятору 2,0 бар

Температура повітря на вході 52° С

Температура повітря на виході 40-45 °С

Потік повітря 350 м<sup>3</sup>/год.

Швидкість барабану 20 об./хв.

Швидкість розпилення 6-10 г/хв.

Зниження тиску камери -50

Товщина стінки кремнієвої труби 1,6 мм

Отвір кремнієвої труби 4,8 мм

Таблетки PN3642, PN3643, PN 3644 та PN3645 потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro використовуючи лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2). Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 36.

Таблиця 36

Таблетки	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	30,14	28,16	16,15	13,62	23,29	21,81	12,70	10,75
2 год.	49,65	47,91	35,51	32,66	38,00	36,72	26,59	24,45
3 год.	63,09	61,54	48,58	45,95	48,11	46,87	36,40	34,25
4 год.	72,95	71,53	58,85	56,36	55,98	54,76	44,48	42,37
5 год.	80,56	79,42	67,19	64,83	62,40	61,34	51,12	49,13
6 год.	86,32	85,32	74,14	71,99	68,00	67,04	56,94	54,86
7 год.	90,74	89,90	79,91	77,93	72,67	71,84	62,26	60,16
8 год.	93,79	93,27	84,68	82,84	76,69	76,04	66,72	64,85
9 год.	95,94	95,81	88,57	87,10	80,26	79,73	70,73	68,92
10 год.	97,59	97,63	91,68	90,47	83,28	82,73	74,08	72,62
11 год.	98,31	98,63	94,10	93,30	86,00	85,59	77,48	75,82
12 год.	98,77	99,28	96,05	95,31	88,08	87,94	80,30	78,70

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl. значення є середніми з 6 вимірювань.

Таблетки PN3642, PN3643, PN3644, PN3645 далі оцінювали на стійкість до спирту. З цією метою рівні вивільнення in vitro визначали, використовуючи лопатний метод лопатний метод, описаний у європейській фармакопеї, при 75 об./хв. в 500 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з pH 1,2) з 40 % EtOH. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ при 220 нм.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 37.

Таблиця 37

Таблетки	PN3642		PN3643		PN3644		PN3645	
Середовище розчинення	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal	Hm	Nal
15 хв.	3,8	2,7	1,8	1,4	4,0	2,7	1,4	0,7
30 хв.	10,2	8,6	5,6	4,5	9,5	8,2	2,1	1,9
45 хв.	16,7	14,6	9,9	8,3	15,3	13,8	4,6	3,8
60 мін	22,4	20,1	14,1	10,7	20,3	18,5	7,3	6,1
90 хв.	31,8	29,3	21,9	17,6	27,9	26,1	12,8	11,0
120 хв.	39,5	36,8	29,4	25,6	34,1	32,4	18,0	15,8

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl, 0,1 N HCl w 40 % EtOH=0,1 N HCl pH 1,2 з 40 % етанолу, n.d. = не визначено; значення є середніми з 6 вимірювань.

Потім, таблетки PN3642, PN3643, PN3644 та PN3645 поміщали у PVC блістерні упаковки та зберігали протягом 1, 2 та 3 місяців при 40 °C та 75 % в.в.

Всі таблетки тестували спочатку або після зберігання на загальний вміст подібних сполук. Результати показані в таблиці 38.

Таблиця 38

Таблетки	PN3642	PN3643	PN3644	PN3645
Контейнер	PVC	PVC	PVC	PVC
Зберігання	40 °C/75 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	40 °C/75 % в.в.	40 °C/75 % в.в.
Початок	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,08 %
1 місяць	0,00 %	0,05 %	0,05 %	0,00 %
2 місяців	0,05 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
3 місяців	0,05 %	0,05 %	0,00 %	0,05 %

Всі таблетки тестували спочатку або після зберігання також відносно відмив подібних сполук. Ці сполуки представлені нороксиморфоном, гідроморфон N-оксидом, псевдогідроморфоном, налоксон N-оксидом, псевдоналоксонном. Всі відомі сполуки були присутніми або у кількості меншій ніж рівень виявлення, або меншій ніж рівень кількісної оцінки.

Приклад 17

Таблетки, що відповідають таблеткам PN3642 тестували без контролю плацебо, у дослідженні з використанням однієї дози на 15 здорових суб'єктах натщесерце. Середнє значення AUC<sub>t</sub> /год.\*пг/мл становило 7675,9, середнє значення C<sub>max</sub> (пг/мл) становило 664,6, середнє значення t<sub>max</sub> становило 1,9 год.

Приклад 18

Композиції з покриттям з пролонгованим вивільненням одержували зі складом, наведеним в Таблиці 39.

Таблиця 39

Композиція	A	B
Інгредієнт	Кількість на капсулу (мг)	Кількість на капсулу (мг)

Сфери мікрокристалічної целюлози (МСС)	44,89	44,83
Гідроморфон гідрохлорид	3,00	3,00
Налоксон гідрохлорид дигідрат	1,65	1,65
гідроксипропілметилцелюлоза, плівковий покривний концентрат поліетиленгліколю (Opadry YS-1-7006, Clear) HS	1,63	1,68
Водна дисперсія етилцелюлози (Surelease)	4,66	6,04
Графтспівполімер полвініловий спирт-поліетиленгліколь (Kollicoat IR) HS	0,34	0,45
Діоксид кремнію NF (Syloid 244FP) NF	0,00	0,29
Очищена вода USP	q.s.	q.s.
Загальна	~56	~58

Для композиції А, розчин одержують з гідроморфону та налоксону, розчинених у воді, Opadry Clear ® YS-1-7006. Цей розчин потім розпилювали на шар мікрокристалічної целюлози (МХХ) у сушинику з псевдозрідженим шаром з колонкою Wurster. В результаті одержували шар з миттєвим вивільненням (IR). Шар IR після цього розпилювали з дисперсією Surelease та Kollicoat IR у сушинику з псевдозрідженим шаром з колонкою Wurster, таким чином одержують шар з пролонгованим вивільненням. Шари з пролонгованим вивільненням після цього розпилюють з водним розчином Opadry Clear ® YS-1-7006. Opadry захищає шари від агломерації. Потім шари інкапсулюють.

Для композиції В, розчин одержують з гідроморфону та налоксону, розчинених у воді, Opadry Clear ® YS-1-7006. Цей розчин потім розпилювали на шар мікрокристалічної целюлози (МХХ) у сушинику з псевдозрідженим шаром з колонкою Wurster. В результаті одержували шар з миттєвим вивільненням (IR). Шар IR після цього розпилювали з дисперсією Surelease та Kollicoat IR у сушинику з псевдозрідженим шаром з колонкою Wurster, таким чином одержують шар з пролонгованим вивільненням. Шари з пролонгованим вивільненням після цього розпилюють з водним розчином Opadry Clear ® YS-1-7006. Opadry захищає шари від агломерації. Шари потім отверджували у сушинику з псевдозрідженим шаром при температурі на виході 60 °С з розпиленням води протягом 2 годин. Отверджені шари потім покривали покриттям Opadry Clear та змішували з діоксином кремнію перед інкапсулюванням.

Композиції А та В потім аналізували на поведінку вивільнення in vitro, використовуючи USP basket метод при 100 об./хв. у 000 мл середовища розчинення штучного шлункового соку (ШШС) (0,1 N HCl з рН 1,2) без фермента. Аліквоти розчиненого середовища відбирали у відповідний період часу та аналізували за допомогою ВЕРХ/УФ.

Дані вивільнення in vitro виражали в процентах (на основі певного вмісту активної сполуки) в таблиці 40. Значення у квадратних дужках вказували на діапазон спостереження, при вимірювання шести таблеток.

Таблиця 40

Композиція	А		В	
	0,1 N HCl pH1,2		0,1 N HCl pH1,2	
Середовище розчинення				
Тестована активна сполука	Hm	Nal	Hm	Nal
1 год.	3 (2-3)	4 (3-5)	14 (13-15)	15 (14-17)
2 год.	6 (5-7)	7 (7-8)	40 (39-42)	42 (41-43)
4 год.	20 (19-22)	12 (12-14)	68 (68-69)	69 (68-69)
8 год.	67 (65-68)	65 (63-66)	90 (89-90)	89 (88-90)
12 год.	87 (87-88)	85 (84-86)	97 (97-98)	97 (96-97)
16 год.	96 (95-96)	94 (93-95)	100 (99-101)	100 (99-101)
24 год.	102 (101-102)	101 (100-101)	103 (101-104)	103 (101-104)

Hm = гідроморфон HCl, Nal = налоксон HCl; значення є середніми з 6 вимірювань, значення у квадратних дужках вказували на діапазон спостереження.

Дозовані форми з шаром контрольованого вивільнення з Композиції А та Композиції В тестували проти Hydromorph Contin™ у дослідженні з введення однієї дози рК, що проводили натщесерце. Зведення результатів показана на Фігурі 2.

Результати показали, що всі три композиції є біоеквівалентними. Композиція А є бажаною завдяки тому, що її показниками по tmax були найближчими до порівнювальної композиції. Таким чином, коли дозована форма винаходу знаходиться у формі дозованої форми з шаром контрольованого вивільнення, бажано щоб: (i) її не піддавали стадії отвердження протягом виробництва, та (ii) вона містила масове співвідношення гідроморфон - налоксон на рівні 2:1 (це підтверджено у рандомізованому, подвійно сліпому, плацебо-контрольованому, дозо-залежному кросовер дослідженні, що оцінювало вплив налоксону на внутрішньовенне зловживання гідроморфоном, потенційне для здорових, незалежних, з досвідом вживання опіодів споживачів).

#### Приклад 19

Цей приклад показує водний спосіб виробництва. Одержували гранули зі складом, показаним в Таблиці 41.

Таблиця 41

Гранули	F888/49	F888/55
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гідроморфон HCl	2,0	
Налоксон HCl		4,0
Етилцелюлоза	32,0	32,0
Еудрагіт NE 40 D*	23,0	23,0
Безводна лактоза	29,7	29,7
Очищена вода**	11,5	11,5
Гліцерин моностеарат 40-55 %	2,3	2,3
Гіпромелоза 5,2 мПа***	0,23	0,23
Тальк	5,8	5,8
Загальна***	95,0	97,0

\*Вказана кількість стосується кількості використаних твердих речовин

\*\*Воду видаляли з гранул шляхом висушування

\*\*\*Кількість стосується маси гранул без води

Кількість стосується Гідроморфону HCl та Налоксону HCl.

Для одержання гранул, Гіпромелозу 5,2 мПа змішували з очищеною водою до повного розчинення, використовуючи міксер Silverson high shear. Потім, під час нагрівання до 60 °C та продовжуючи перемішування, додавали гліцерин моностеарат 40-55 %. Коли суміш досягала 60 °C, нагрівання припиняли та суміш охолоджували до <54 °C продовжуючи перемішування. Тальк додавали до дисперсії Еудрагіту NE 40 D, перемішуючи на лопатній мішалці Heidolph до повного диспергування. Потім дисперсію гіпромелоза/гліцерин моностеарат додавали до дисперсії Еудрагіт NE 40 D / тальк, перемішуючи на лопатній мішалці до одержання гомогенної суміші. Перемішували продовжували.

Етилцелюлозу, лактозу та гідроморфон гідрохлорид або налоксон гідрохлорид поміщали у гранулятор з псевдозрідженим шаром Aeromatic Fielder S2.

Умови гранулювання з псевдозрідженим шаром були наступними:

Апарат: гранулятор з псевдозрідженим шаром Aeromatic-Fielder S2

Діаметр форсунки: 1,8 мм

Тиск розпилення: фільтрувальна камера

Швидкість повітря (м/с): 4-6

Температура повітря на вході (°C): 30-40

Швидкість розпилення (г/хв. x кг): 30-50

Час розпилення (хв.): 120

Температура продукту (°C): 24-26

Гранули потім висушували у грануляторі з псевдозрідженим шаром при <28 °C протягом 20-30 хв., до того як вміст вологи ставав менше 2 % м/м. Гранули потім просіювали, використовуючи струшувач для сит Demi Finex з розміром отворів 1 мм. Потім гранули перемелювали, використовуючи Quadro Comil 197S.

Гранули потім пресували у таблетки (дивитись Таблицю 42).

Таблиця 42



Таблетки	F888/72	F888/83
Інгредієнт	Кількість (мг)	Кількість (мг)
Гранули гідроморфон НСІ F888/49	95,0	
Гранули налоксон НСІ F888/55		97,0
Гідроморфон НСІ		2,0
Налоксон НСІ	4,0	
Стеарат магнію	1,0	1,0
Загальна	100	100

Кількість стосується Гідроморфон НСІ та Налоксон НСІ.

Для одержання таблеток, гранули змішували з гідроморфон НСІ або налоксон НСІ та стеаратом магнію, використовуючи блендер Apex cone. Таблетки одержували шляхом пресування суміші, використовуючи роторний прес для таблеток Kilian зі швидкістю до 50,000 таблеток /годину.

Таблетку F888/72 отверджували у конвекційній пічці при 60 °С протягом години. Отверджену таблетку помічали як F892/15.

Таблетку F888/83 отверджували при 60 °С протягом години. Отверджену таблетку помічали як F892/16.

Таблетки F892/15 та F892/16 потім піддавали довготривалому зберіганню в стресових умовах ІСН, зокрема зберіганню при 25 °С/60 %в.в. протягом 7 місяців.

Для F892/15 кількість загальних подібних сполук становила 0,28 %. Кількість гідроморфон N-оксиду становила 0,18 %.

Для F892/16 кількість загальних подібних сполук становила 0,56 %. Кількість гідроморфон N-оксиду становила 0,14 %. Кількість нороксиморфону становила 0,10 %. Кількість налоксон N-оксиду становила 0,06 %.

Деякі варіанти втілення винаходу стосуються наступного:

- Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:
  - щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
  - щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, and
  - де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.
- Фармацевтична композиція за п. 1, де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.
- Фармацевтична композиція за пп. 1 або 2, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, та налоксону або його фармацевтично прийнятна солі або похідної.
- Фармацевтична композиція за пп. 1, 2 або 3, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні від приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.
- Фармацевтична композиція за пп. 1, 2, 3 або 4, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та штучні олії та віск.
- Фармацевтична композиція за п. 5, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.
- Фармацевтична композиція за п. 6, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.
- Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:
  - щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE як матеріал з пролонгованим вивільненням;
  - щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
  - гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням
- Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

10. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

д) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

11. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

е) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

12. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

ф) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

13. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

г) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

14. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6 або 7, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

н) гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідну, у комбінації з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з одержанням матриці з пролонгованим вивільненням.

15. Фармацевтична композиція за будь-яким з п. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 або 14, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше агент проти склеювання.

16. Фармацевтична композиція за п. 15, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

17. Фармацевтична композиція за пп. 15 або 16, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

18. Фармацевтична композиція за пп. 15, 16 або 17, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

19. Фармацевтична композиція за п... 15, 16, 17 або 18, де гідроксипропілметилцелюлозу, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSP0 та/або ксантанова смола, використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

20. Фармацевтична композиція за пп. 15, 16, 17, 18 або 19, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

21. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20, де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C, та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин...

22. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 або 21, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення, що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °C:

- через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 12 годин: 65 – 100 мас. % фармацевтично активних агентів.

23. Фармацевтична композиція за будь-яким з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 або 22, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500-900 мл штучного шлункового соку та 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37 °C, у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолом, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C, становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

24. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 або 23, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 або 24, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

26. Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна присутні у фармацевтичній композиції з масовим співвідношенням в діапазоні від приблизно 2:1 до приблизно 1:3, бажано приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

27. Фармацевтична композиція за п. 26, де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

28. Фармацевтична композиція за п. 26 або 27, де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

29. Фармацевтична композиція за п. 26, 27 або 28, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, та налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

30. Фармацевтична композиція за пп. 26, 27, 28 або 29, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоєвані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

31. Фармацевтична композиція за п. 30, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

32. Фармацевтична композиція за п. 31, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

33. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

34. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

д) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

е) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

35. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

36. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

37. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

38. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

39. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31 або 32, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з

вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

40. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38 або 39, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше один агент проти склеювання.

41. Фармацевтична композиція за п. 40, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

42. Фармацевтична композиція за пп. 40 або 41, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

43. Фармацевтична композиція за пп. 40, 41 або 42, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

44. Фармацевтична композиція за пп. 40, 41, 42 або 43, де гідроксипропілметилцелюлозу, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®RSPO, та/або ксантанову смолу використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

45. Фармацевтична композиція за пп. 40, 41, 42, 43 або 44, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

46. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 або 45, де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

47. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45 або 46, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення, що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °C:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,

через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,

через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,

через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,

через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,

через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,

через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,

через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

48. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46 або 47, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолом, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C, становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

49. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,45, 46, 47 або 48, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

50. Фармацевтична композиція за будь-яким з 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44,45, 46, 47, 48 або 49, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

51. Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- с) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

52. Фармацевтична композиція за п. 51, де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

53. Фармацевтична композиція за пп. 51 або 52, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної, та налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

54. Фармацевтична композиція за пп. 51, 52 або 53, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні від приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

55. Фармацевтична композиція за пп. 51, 52, 53 або 54 де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

56. Фармацевтична композиція за п. 55, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

57. Фармацевтична композиція за п. 56, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

58. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56 або 57, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

59. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 або 58, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

60. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 або 58, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

61. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 або 58, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

62. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 або 58, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

63. Фармацевтична композиція за будь-яким з 49, 50, 51, 52, 53, 54 або 55, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

64. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57 або 58, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

65. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63 або 64, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше один агент проти склеювання

66. Фармацевтична композиція за п. 65, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

67. Фармацевтична композиція за пп. 65 або 66, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

68. Фармацевтична композиція за пп. 65, 66 або 67, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

69. Фармацевтична композиція за пп. 65, 66, 67 або 68, де гідроксипропілметилцелюлозу, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSPO, та/або ксантанову смолу використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

70. Фармацевтична композиція за пп. 65, 66, 67, 68, 68 або 69, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

71. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 або 70, де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °С до приблизно 95 °С та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

72. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70 або 71, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °С:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,  
через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

73. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 або 72, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °С у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °С становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

74. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 або 73, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

75. Фармацевтична композиція за будь-яким з 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 або 74, яка містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- c) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

76. Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:

- a) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- b) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та де
- c) фармацевтична композиція забезпечує стійкість до алкоголю.

77. Фармацевтична композиція за п. 76, де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

78. Фармацевтична композиція за пп. 76 або 77, де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

79. Фармацевтична композиція за п. 76, 77 або 78, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна.

80. Фармацевтична композиція за п. 76, 77, 78 або 79, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні від приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.



81. Фармацевтична композиція за п. 76, 77, 78, 79 або 80, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

82. Фармацевтична композиція за п. 81, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

83. Фармацевтична композиція за п. 82, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

84. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

85. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

86. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

87. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

88. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

89. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

90. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 або 83, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

91. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 або 90 де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше один агент проти склеювання

92. Фармацевтична композиція за п. 91, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

93. Фармацевтична композиція за пп. 91 або 92, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

94. Фармацевтична композиція за пп. 91, 92 або 93, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

95. Фармацевтична композиція за пп. 91, 92, 93 або 94, де гідроксипропілметилцелюлозу, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSPO, та/або ксантанову смолу використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

96. Фармацевтична композиція за пп. 91, 92, 93, 94 або 95, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

97. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95 або 96 де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

98. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 або 97, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °C:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,

через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,

через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,

через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,

через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,

через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,

через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,

через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

99. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97 або 98, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

100. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 або 99, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де

с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

101. Фармацевтична композиція за будь-яким з 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 або 100, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де

с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

102. Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:

а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де

с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

103. Фармацевтична композиція за п. 102, де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

104. Фармацевтична композиція за пп. 102 або 103, де щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

105. Фармацевтична композиція за пп. 102, 103 або 104, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна.

106. Фармацевтична композиція за пп. 102, 103, 104 або 105, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні від приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

107. Фармацевтична композиція за пп. 102, 103, 104, 105 або 106, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

108. Фармацевтична композиція за п. 107, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

109. Фармацевтична композиція за п. 108, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

110. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

111. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

112. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
- с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

113. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
- с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

114. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
- с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

115. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
- с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

116. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108 або 109, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, та щонайменше один жирний спирт як матеріал матриці з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де
- с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

117. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 113, 114, 115 або 116, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше один агент проти склеювання.

118. Фармацевтична композиція за п. 117, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

119. Фармацевтична композиція за п. 117 або 118, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

120. Фармацевтична композиція за п. 117, 118 або 119, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

121. Фармацевтична композиція за п. 117, 118, 119 або 120, де гідроксипропілметилцелюлоза, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSPO, та/або ксантанова смола використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

122. Фармацевтична композиція за п. 117, 118, 119, 120 або 121, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

123. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121 або 122, де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

124. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122 або 123, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення, що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °C:

- через годину: 5 – 45 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 2 години: 15 – 55 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 3 години: 30 – 70 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 4 години 35 – 75 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 6 годин 40 – 80 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 8 годин 50 – 90 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 10 годин: 60 – 100 мас. % фармацевтично активних агентів,
- через 12 годин: 65 – 100 мас. % фармацевтично активних агентів.

125. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123 або 124, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 100 об./хв. при 37 °C у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 об./хв. при 37 °C становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, становило приблизно 1:1,2 або менше, становило приблизно 1:1,4 або менше, становило приблизно 1:1,6 або менше, становило приблизно 1:1,8 або менше, становило приблизно 1:2 або менше, становило приблизно 1:2,5 або менше, становило приблизно 1:3 або менше або становило приблизно 1:5 або менше.

126. Фармацевтична композиція за будь-яким з 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124 або 125, яка містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- а) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- б) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

127. Оральна фармацевтична композиція з пролонгованим вивільненням, що містить щонайменше:

- а) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- с) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах містить менше ніж 3 % загальної кількості сполук гідроморфону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної та/або налоксону або його фармацевтично прийнятної солі або похідної.

128. Фармацевтична композиція за п. 127, де фармацевтичну композицію з пролонгованим вивільненням піддають тепловій обробці.

129. Фармацевтична композиція за пп. 127 або 128, де щонайменше один матеріал матриці з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням та гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну об'єднують з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

130. Фармацевтична композиція за п. 127, 128 або 129, де покриття з пролонгованим вивільненням розташовано поверх активних інгредієнтів гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна.

131. Фармацевтична композиція за п. 127, 128, 129 або 130, де гідроморфон або його фармацевтично прийнятна сіль або похідна, та налоксон або його фармацевтично прийнятна сіль або

похідна знаходяться у фармацевтичній композиції у масовому співвідношенні від приблизно 2:1, приблизно 1:1, приблизно 1:2 або приблизно 1:3.

132. Фармацевтична композиція за п. 127, 128, 129, 130 або 131, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

133. Фармацевтична композиція за п. 132, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

134. Фармацевтична композиція за п. 133, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

135. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням

136. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

137. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

138. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза, як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

139. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

140. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

141. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133 або 134, яка містить щонайменше:

а) щонайменше один (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, бажано щонайменше один нейтральний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт®NE, щонайменше один етер целюлози, бажано щонайменше один гідрофобний етер целюлози, такий як етилцелюлоза та щонайменше один жирний спирт як матеріал з пролонгованим вивільненням;

б) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, де

с) гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну комбінують з вказаним матеріалом з пролонгованим вивільненням з утворенням матриці з пролонгованим вивільненням.

142. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140 або 141 де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та/або щонайменше один агент проти склеювання

143. Фармацевтична композиція за п. 142, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

144. Фармацевтична композиція за п. 142 або 143, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

145. Фармацевтична композиція за п. 142, 143 або 144, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

146. Фармацевтична композиція за п. 142, 143, 144 або 145, де гідроксипропілметилцелюлоза, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSP0, та/або ксантанова смола використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

147. Фармацевтична композиція за п. 142, 143, 144, 145 або 146, де мікрокристалічну целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

148. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 або 147 де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин

149. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147 або 148, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 °C:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,

через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,

через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,

через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,

через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,

через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,

через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,

через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

150. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148 або 149 де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 °C становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше,

приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

151. Фармацевтична композиція за будь-яким з 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149 або 150, яка містить щонайменше:

- b) щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням;
- c) щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну; та де
- d) фармацевтична композиція після зберігання в стресових умовах вивільнює фармацевтично активні агенти з по суті однаковою швидкістю вивільнення, як і до попадання фармацевтичної композиції в стресові умови.

152. Фармацевтична дозована форма за будь-яким з 1-151, де використовують гідроморфон гідрохлорид та налоксон гідрохлорид.

153. Фармацевтична дозована форма за будь-яким з 1-152, де використовують приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 40 мг, приблизно 48 мг або приблизно 64 мг гідроморфон гідрохлориду.

154. Фармацевтична дозована форма за будь-яким з 1 – 153, де використовують приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 48 мг, приблизно 64 мг, приблизно 96 мг, приблизно 128 або приблизно 256 мг налоксон гідрохлориду.

155. Спосіб одержання оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням за будь-яким з пп. 1 – 154, який містить щонайменше наступні стадії:

- a) одержання гранул, які містять щонайменше один матеріал з пролонгованим вивільненням, щонайменше гідроморфон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну, та щонайменше налоксон або його фармацевтично прийнятну сіль або похідну,
- b) необов'язково відбір гранул стадії a) по суті однаково розміру;
- c) необов'язково додавання додаткового матеріалу з пролонгованим вивільненням,
- d) пресування вказаних гранул стадії a), b) або c) з одержанням оральної фармацевтичної композиції з пролонгованим вивільненням у формі таблетки;
- e) необов'язково теплова обробка вказаних пресованих гранул;
- f) необов'язково розміщення покриття з пролонгованим вивільненням або на гранулах стадії a), b) або c) або на монолітній композиції, одержаній на стадії d) або e);
- g) необов'язково отвердження одержаної композиції.

156. Спосіб за п. 155, де стадія a) включає наступні стадії:

aa) змішування матеріалу з пролонгованим вивільненням з щонайменше гідроморфоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та щонайменше налоксоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та необов'язково з наповнювачем, лубрикантом, зв'язувальною речовиною, модифікатором швидкості вивільнення, агентом, що утворює сфероподібні частинки, та/або агент проти склеювання;

ab) вологе або сухе гранулювання вказаної суміші стадії aa) з одержанням гранул;

ac) висушування вказаних гранул стадії ab).

157. Спосіб за п. 156, де щонайменше стадію ab) здійснюють за допомогою гранулювання з роторним випарюванням або гранулювання з псевдозрідженим шаром.

158. Спосіб за п. 155, де стадія a) включає наступні стадії:

aa) змішування матеріалу з пролонгованим вивільненням з щонайменше гідроморфоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною та щонайменше налоксоном або його фармацевтично прийнятною сіллю або похідною, та необов'язково з агентом, що утворює сфероподібні частинки, наповнювачем, лубрикантом, зв'язувальною речовиною, модифікатором швидкості вивільнення, та/або агентом проти склеювання;

ab) штампування вказаної суміші стадії aa) з одержанням гранул; та необов'язково сферування вказаних гранул стадії ab);

ac) висушування вказаних гранул стадії ab).

159. Спосіб за будь-яким з 155-158, де висушування на стадії ac) здійснюють при вологості в діапазоні від приблизно 0,5 % до приблизно 5,0 % при температурі в діапазоні від приблизно 20 °C до приблизно 90 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

160. Спосіб за будь-яким з 155-159, де гранули середнього розміру в діапазоні від приблизно 100 мкм до приблизно 2 мм відбирають на стадії b).

161. Спосіб за будь-яким з 155-160, де теплову обробку здійснюють при температурі в діапазоні від приблизно 30 °C до приблизно 95 °C та протягом періоду в діапазоні від приблизно 10 хв. до приблизно 3 годин.

162. Спосіб за будь-яким з 155-160, де матеріал з пролонгованим вивільненням вибирають з групи, що включає гідрофобні або гідрофільні полімери, матеріал білкового походження, смоли, заміщені або



незаміщені вуглеводні, засвоювані вуглеводні, жирні кислоти, жирні спирти, естери гліцерину та жирних кислот, природні та синтетичні олії та віск.

163. Спосіб за 162, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є етер целюлози, (спів)полімер на основі (мет)акрилу та/або жирного спирту.

164. Спосіб за 163, де матеріалом з пролонгованим вивільненням є нейтральний (спів)полімер на основі (мет)акрилу, етер гідрофобної целюлози та/або жирного спирту.

165. Спосіб за будь-яким з пп. 155-164, де фармацевтична композиція додатково містить щонайменше один наповнювач, щонайменше один лубрикант, щонайменше одну зв'язувальну речовину, щонайменше один модифікатор швидкості вивільнення, щонайменше один агент, що утворює сфероподібні частинки, та щонайменше один агент проти склеювання.

166. Спосіб за будь-яким з 155-165, де вказаним наповнювачем є безводна лактоза.

167. Спосіб за будь-яким з 155-166, де стеарат магнію та/або тальк використовують як лубриканти.

168. Спосіб за будь-яким з 155-167, де гідроксипропілцелюлозу використовують як зв'язувальну речовину.

169. Спосіб за будь-яким з 155-168, де гідроксипропілметилцелюлоза, аніонний (спів)полімер (мет)акрилової кислоти, такий як Еудрагіт RSPO, та/або ксантанову смолу використовують як модифікатори швидкості вивільнення.

170. Спосіб за будь-яким з 155-169, де мікрочастинку целюлозу використовують як агент, що утворює сфероподібні частинки.

171. Спосіб за будь-яким з 155-170, де композиція вивільнює фармацевтично активні агенти з наступною швидкістю *in vitro* вивільнення що вимірювали, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, в 500 або 900 мл штучного шлункового соку при 75 або 100 об./хв. при 37 C°:

через годину: 5-45мас. % фармацевтично активних агентів,

через 2 години: 15-55мас. % фармацевтично активних агентів,

через 3 години: 30-70мас. % фармацевтично активних агентів,

через 4 години 35-75мас. % фармацевтично активних агентів,

через 6 годин 40-80мас. % фармацевтично активних агентів,

через 8 годин 50-90мас. % фармацевтично активних агентів,

через 10 годин: 60-100мас. % фармацевтично активних агентів,

через 12 годин: 65-100мас. % фармацевтично активних агентів.

172. Спосіб за будь-яким з 155-171, де співвідношення кількості фармацевтично активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 40 % етанолу, використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 75 або 100 об./хв. при 37 C° у порівнянні з кількістю активних агентів дозованої форми вивільнених через 0,5, 1 або 2 години розчинення *in vitro* в 500 або 900 мл штучного шлункового соку з 0 % етанолу використовуючи лопатний метод, описаний в європейській фармакопеї, при 100 об./хв. при 37 C° становило приблизно 2:1 або менше, становило приблизно 1,5:1 або менше, становило приблизно 1:1 або менше, приблизно 1:1,2 або менше, приблизно 1:1,4 або менше, приблизно 1:1,6 або менше, приблизно 1:1,8 або менше, приблизно 1:2 або менше, приблизно 1:2,5 або менше приблизно 1:3 або менше або приблизно 1:5 або менше.

173. Спосіб за будь-яким з 155-172, де використовують гідроморфон гідрохлорид та налоксон гідрохлорид.

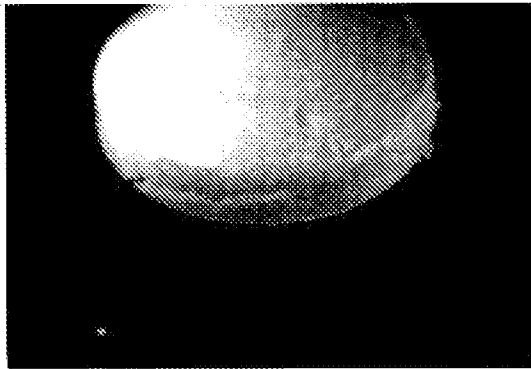
174. Спосіб за будь-яким з 155-172, де використовують приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 40 мг, приблизно 48 мг або приблизно 64 мг гідроморфон гідрохлориду.

175. Спосіб за будь-яким з 155-172, де використовують приблизно 1 мг, приблизно 2 мг, приблизно 4 мг, приблизно 8 мг, приблизно 12 мг, приблизно 16 мг, приблизно 24 мг, приблизно 32 мг, приблизно 48 мг, приблизно 64 мг, приблизно 96 мг, приблизно 128 або приблизно 256 мг налоксон гідрохлориду.

176. Фармацевтична композиція, одержана за способом за будь-яким з пп. 155-175.

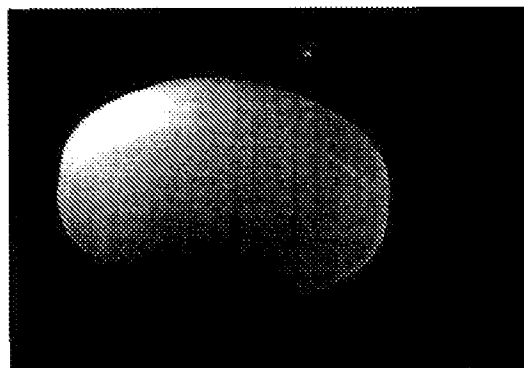
Фіг. 1

а)



Необроблене ядро таблетки

б)



Ядро таблетки, піддане тепловій обробці, 55С° протягом 30 хв.

Фіг. 2

Зведення результатів по гідроморфону

N=11

Параметри	Тест (гідроморфон-налоксон)						Порівняльна композиція (Hydromorph Contin <sup>TM</sup> )(C) N=11		
	Тест-1 (A) N=11			Тест-2 (B) N=10			середня	SD	CV(%)
	середня	SD	CV(%)	середня	SD	CV(%)			
AUC <sub>0-1</sub> (нг·г/мл)	6027,10	1602,27	26,58	5721,45	1850,89	32,35	5905,86	1749,06	29,62
AUC <sub>0-inf</sub> (нг·г/мл)	7762,05	2923,79	37,67	7440,21	2831,42	38,06	7131,66	1723,95	24,17
AUC <sub>0-inf</sub> (%)	81,49	14,83	18,20	80,08	15,39	19,22	82,63	10,76	13,02
AUC <sub>0-12 h</sub> (нг·г/мл)	2808,57	654,85	23,32	2818,37	1056,88	37,50	2782,87	1018,48	36,60
AUC <sub>0-inf</sub> (%)	38,72	9,74	25,16	39,36	9,31	23,65	38,72	8,09	20,89
C <sub>max</sub> (нг/мл)	454,34	159,24	35,05	568,34	257,83	45,36	392,47	124,09	31,62
T <sub>max</sub> (г.)	4,23	1,91	45,26	1,66	0,34	20,24	5,27	2,53	48,00
T <sub>0max</sub> * (г.)	5,00	2,49	-	1,51	0,50	-	5,00	0,99	-
K <sub>el</sub> (г. <sup>-1</sup> )	0,0594	0,0262	44,06	0,0530	0,0205	38,70	0,0587	0,0218	37,11
T <sub>1/2el</sub> (г.)	14,92	9,60	64,37	16,78	12,41	73,93	13,60	5,73	42,11

\* представлені середній та міжквартильний розмах