



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **114887** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 29/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09231	(72) Винахідник(и):	Хуан Хайюн Хугх (US)
(22) Дата подання заявки:	21.12.2011	(73) Власник(и):	ПЮРДЮ ФАРМА Л.П.,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	28.08.2017		One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, United States of America (US)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/426,306	(74) Представник:	Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	22.12.2010	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2009/022798 A1, 22.01.2009 US 2009/215808 A1, 27.08.2009 US 2004/047907 A1, 11.03.2004 WO 2010/078486 A2, 08.07.2010 US 2009/081290 A1, 26.03.2009 US 2004/241234 A1, 02.12.2004
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.10.2013, Бюл.№ 20		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	28.08.2017, Бюл.№ 16		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/IB2011/003152, 21.12.2011		

(54) ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ З КОНТРОЛЬОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ

(57) Реферат:

Винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, що містить: ядро, яке містить першу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 300000 до приблизно 3000000; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в другому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 4000000 до приблизно 10000000; в якому співвідношення опіоїдного анальгетика в ядрі і опіоїдного анальгетика в оболонці становить від приблизно 2:1 до приблизно 8:1; в якому опіоїдний анальгетик в першій і другій частинах є бітартратом гідрокодону.

UA 114887 C2

Галузь техніки

Цей винахід стосується багат шарових фармацевтичних лікарських форм, які є стійкими до розкриття, і переважно характеризуються вивільненням, по суті, нульового порядку, активної речовини, яка міститься в ньому.

5 Рівень техніки

Фармацевтичні препарати іноді є об'єктом зловживання. Наприклад, певна доза опіоїдного агоніста може бути більш сильнодіючою при введенні парентально в порівнянні з такою ж дозою, що вводиться перорально. Деякі склади можуть бути розкриті для отримання опіоїдного агоніста, який міститься в ньому, для незаконного застосування. Наркозалежні іноді розфарбовують або екстрагують розчинниками (наприклад, етанолом) склади з опіоїдними агоністами з контрольованим вивільненням для отримання опіоїда, який міститься в них, для швидкого вивільнення при пероральному або парентеральному введенні.

Лікарські форми опіоїдних агоністів з контрольованим вивільненням, які можуть виділяти частину опіоїду під впливом етанолу, також можуть в результаті призвести до того, що пацієнт отримує дозу швидше, ніж передбачається, якщо пацієнт не бере до уваги інструкції для застосування і одночасно з лікарською формою вживає алкоголь.

У публікації патентної заявки США № 2009/0081290 розкриті стійкі до розкриття лікарські форми, які, відповідно до певних варіантів здійснення, стосується твердої, пероральної фармацевтичної лікарської форми з пролонгованим вивільненням, яка містить склад-матрицю з пролонгованим вивільненням, у формі таблетки або множини твердих частинок. Таблетка або окремі множини твердих часток можуть бути щонайменше сплюснені без руйнування, що характеризується товщиною таблетки або окремої множини твердих частинок після сплюснювання, яка відповідає не більше приблизно 60 % товщини таблетки або окремої множини твердих частинок до сплюснювання, і при цьому сплюснена таблетка або сплюснені множини твердих частинок забезпечують швидкість розчинення in-vitro, при вимірюванні в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. у 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C, з відносною кількістю активної речовини, що виділяється, через 0,5 годин розчинення, яка відхиляється не більше ніж на 20 % точок від відповідної швидкості розчинення in-vitro несплюсненої еталонної таблетки або еталонної множини твердих частинок.

У цій галузі техніки і до сьогодні існує потреба в стійких до розкриття пероральних фармацевтичних лікарських формах, причому щоб зазначені лікарські форми переважно характеризувалися профілем вивільнення активного засобу, який, по суті, був би нульового порядку.

Всі згадані в цьому документі посилання і публікації включені за допомогою посилання в повному їх обсязі для будь-яких цілей.

Короткий опис винаходу

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить активний засіб (наприклад, опіоїдний анальгетик) і яка стійка до розкриття.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить активний засіб (наприклад, опіоїдний анальгетик) і яка стійка до роздавлення.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик і яка зумовлює менше парентеральне зловживання, ніж інші лікарські форми.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик і яка зумовлює менше інтраназальне зловживання, ніж інші лікарські форми.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик і яка зумовлює менше пероральне зловживання, ніж інші лікарські форми.

Крім того, відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик і яка зумовлює менше нецільове використання, ніж інші лікарські форми.

Крім того, відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу лікування болю у пацієнтів-людей за допомогою твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик, знижуючи при цьому адиктивний потенціал лікарської форми.

Крім того, відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується лікування захворювання або стану (наприклад, болю), що передбачає введення розкритої у цьому документі твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням пацієнту, який цього потребує.

5 Крім того, відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу виробництва розкритої у цьому документі пероральної лікарської форми з активним засобом (наприклад, опіоїдним анальгетиком).

Крім того, відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується застосування лікарського препарату (наприклад, опіоїдного анальгетика) у виробництві лікарської форми для лікування хворобливого стану (наприклад, болю).

10 Ці та інші цілі досягаються за допомогою цього винаходу, який відповідно до певних варіантів здійснення стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить ядро, що містить дисперговану в першому матричному матеріалі першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика); і оболонку, яка покриває ядро і містить дисперговану в другому матричному матеріалі другу частину активного засобу; при цьому 15 кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. у 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення 20 кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 30 % до часу, що минув, щонайменше в одному з проміжків: (i) 4-24 години, (ii) 8-24 години, (iii) 12-24 години, (iv) 18-24 години, (v) 4-8 годин, (vi) 4-12 годин, (vii) 4-18 годин, (viii) 8-12 годин, (ix) 8-18 годин або (x) 12-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 30 % до часу, що минув, у всіх проміжках: (i) 8-24 години, (ii) 8-12 годин і (iii) 8-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до альтернативних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 25 % до часу, що минув, щонайменше в одному з проміжків: (i) 4-24 години, (ii) 8-24 години, (iii) 12-24 години, (iv) 18-24 години, (v) 4-8 годин, (vi) 4-12 годин, (vii) 4-18 годин, (viii) 8-12 годин, (ix) 8-18 годин або (x) 12-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 25 % до часу, що минув, у всіх проміжках: (i) 8-24 години, (ii) 8-12 годин і (iii) 8-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, щонайменше в одному з проміжків: (i) 4-24 години, (ii) 8-24 години, (iii) 12-24 години, (iv) 18-24 години, (v) 4-8 годин, (vi) 4-12 годин, (vii) 4-18 годин, (viii) 8-12 годин, (ix) 8-18 годин або (x) 12-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, у всіх проміжках: (i) 8-24 години, (ii) 8-12 годин і (iii) 8-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 10 % до часу, що минув, щонайменше в одному з проміжків: (i) 4-24 години, (ii) 8-24 години, (iii) 12-24 години, (iv) 18-24 години, (v) 4-8 годин, (vi) 4-12 годин, (vii) 4-18 годин, (viii) 8-12 годин, (ix) 8-18 годин або (x) 12-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 10 % до часу, що минув, у всіх проміжках: (i) 8-24 години, (ii) 8-

12 годин і (iii) 8-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 5 % до часу, що минув, щонайменше в одному з проміжків: (i) 4-24 години, (ii) 8-24 години, (iii) 12-24 години, (iv) 18-24 години, (v) 4-8 годин, (vi) 4-12 годин, (vii) 4-18 годин, (viii) 8-12 годин, (ix) 8-18 годин або (x) 12-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 5 % до часу, що минув, у всіх проміжках: (i) 8-24 години, (ii) 8-12 годин і (iii) 8-18 годин, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яке містить ядро, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину активного засобу, дисперговану в другому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення тільки перший матричний матеріал містить поліетиленоксид, або тільки другий матричний матеріал містить поліетиленоксид.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить спресоване ядро, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид; і покриття, яке наноситься шляхом пресування, навколо ядра, що містить другу частину активного засобу, дисперговану у другому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яке містить ядро, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину активного засобу, дисперговану в другому матричному матеріалі; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 2 години становить менше ніж приблизно 25 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 60 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 90 %; і кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 18 годин становить більше ніж приблизно 70 %; при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яке містить ядро, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину активного засобу, дисперговану в другому матричному матеріалі; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 2 години становить менше ніж приблизно 20 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 8 годин становить від приблизно 30 % до приблизно 60 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 12 годин становить від приблизно 50 % до приблизно 90 %; і кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 18 годин становить більше ніж приблизно 80 %; при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить ядро, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину активного засобу, дисперговану в другому матричному матеріалі; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 2 години становить менше ніж приблизно 15 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 4 години становить від приблизно 8 % до приблизно 20 %; кількість

вивільненого з лікарської форми активного засобу через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 50 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 70 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 18 годин становить більше ніж приблизно 70 %; і кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 24 години становить більш ніж приблизно 90 %; при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить терапевтично ефективну кількість гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі і наповнювач для контрольованого вивільнення; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми опіоїдного анальгетика є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C; та лікарська форма може бути сплюснена без розламування, при цьому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування; і вивільнена зі сплющеної лікарської форми кількість гідрокодону через 0,5 годин або його солі відхиляється не більше ніж приблизно на 20 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, що містить терапевтично ефективну кількість гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі і наповнювач для контрольованого вивільнення; при цьому вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 2 години становить менш ніж приблизно 25 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 60 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 90 %; і вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 18 годин становить більш ніж приблизно 70 %; при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C; та лікарська форма може бути сплюснена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування; і вивільнена зі сплющеної лікарської форми через 0,5 годин кількість гідрокодону або його солі відхиляється не більше ніж приблизно на 20 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить дисперговане в наповнювачі для контрольованого вивільнення терапевтично ефективну кількість гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі; причому внутрішні 60 % лікарської форми містять щонайменше 80 % гідрокодону або його солі; при цьому вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає отримання ядра, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі; та покриття ядра оболонкою, яка містить другу частину активного засобу, дисперговану в другому матричному матеріалі; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми, причому спосіб передбачає отримання ядра, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид; та покриття ядра оболонкою, яка містить другу частину активного засобу, дисперговану у другому матричному матеріалі, що містить

поліетиленоксид. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення відповідні лікарські форми отримують такими, щоб тільки перший матричний матеріал містив поліетиленоксид або тільки другий матричний матеріал містив поліетиленоксид.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає отримання спресованого ядра, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид; та покриття ядра оболонкою за допомогою нанесення пресуванням другої частини активного засобу, диспергованої у другому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид, зверху ядра. Відповідно до альтернативних варіантів здійснення відповідні вкриті пресуванням лікарські форми отримують такими, щоб тільки перший матричний матеріал містив поліетиленоксид або тільки другий матричний матеріал містив поліетиленоксид.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає отримання ядра, що містить першу частину активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика), дисперговану в першому матричному матеріалі; та покриття ядра оболонкою, яка містить другу частину активного засобу, дисперговану у другому матричному матеріалі поверх ядра; при цьому кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 2 години становить менше ніж приблизно 25 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 60 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 90 %; і кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 18 годин становить більш ніж приблизно 70 %, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає об'єднання терапевтично ефективної кількості гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі з наповнювачем для контрольованого вивільнення; при цьому вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 2 години становить менше ніж приблизно 25 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 60 %; вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 90 %; і вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі через 18 годин становить більше ніж приблизно 70 %; при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при

37 °C; та лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування; і вивільнена через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми кількість гідрокодону або його солі відхиляється не більше ніж приблизно на 20 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає об'єднання терапевтично ефективної кількості гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі з наповнювачем для контрольованого вивільнення; при цьому вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в будь-які два моменти часу в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C; та лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування; і кількість вивільнене через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми гідрокодону або його солі відхиляється не більше ніж приблизно на 20 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає диспергування терапевтично ефективної кількості гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі в наповнювачі для контрольованого вивільнення; при цьому внутрішні 60 %

5 лікарської форми містять щонайменше 80 % гідрокодону або його солі; причому вивільнена з лікарської форми кількість гідрокодону або його солі є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

10 Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується способу лікування болю у пацієнта або суб'єкта, причому спосіб передбачає введення твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, яка містить опіоїдний анальгетик, як розкрито в цьому документі.

Відповідно до переважних варіантів здійснення цей винахід стосується лікарської форми за цим винаходом, яка демонструє швидкість вивільнення, по суті, нульового порядку після

15 введення пацієнтові чи суб'єкту.

Термін "швидкість вивільнення, по суті, нульового порядку" стосується швидкості вивільнення активного засобу з лікарської форми, яка залежить від концентрації активного засобу в лікарській формі, що залишився, так що швидкість є відносно постійною протягом деякого періоду часу. Лікарська форма, що демонструє швидкість вивільнення нульового

20 порядку, буде демонструвати відносну пряму лінію при графічному представленні відсотка вивільненого активного засобу залежно від часу. Відповідно до певних варіантів здійснення цього винаходу вивільнення, по суті, нульового порядку визначається як лікарська форма з кількістю вивільненого активного засобу, яка є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години або 4-12 годин, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику)

25 згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С. Наприклад, вивільнена з лікарської форми in-vitro через 8 годин кількість 20 % і вивільнена через 24 години кількість 60 % (± 12) будуть буквально відповідати визначенню пропорційний в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години. Про це свідчить останній час, що минув (24 години), і останнє вивільнення (60 %), які мають однаковий

30 множник (3) стосовно першого часу (8 годин) і першого вивільнення (20 %). Для попадання під визначення пропорційний в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години (або будь-який інший період часу) необхідно лише розглянути кінцеві точки числових величин, хоча визначення не виключає, що також можуть бути пропорційними інші моменти часу в межах кінцевих точок.

Відповідно до інших варіантів здійснення цього винаходу вивільнення, по суті, нульового порядку визначається як лікарська форма, в якій кількість вивільненого активного засобу через 2 години становить менше ніж приблизно 25 %; кількість вивільненого з лікарської форми

35 активного засобу через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 30 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 60 %; кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 90 %; і кількість вивільненого з лікарської форми

40 активного засобу через 18 годин становить більш ніж приблизно 70 %; при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С.

Термін "поліетиленоксид" визначають в контексті цього винаходу як композицію поліетиленоксиду (ПЕО) з молекулярною масою щонайменше 25 000, виміряною загальноприйнятим для цієї галузі техніки способом, і переважно з молекулярною масою

45 щонайменше 100 000. Композиції з більш низькою молекулярною масою зазвичай називають поліетиленгліколями.

Термін "поліетиленоксид з високою молекулярною масою (ПЕО)" визначають в контексті цього винаходу як такий, що має приблизну молекулярну масу щонайменше 1 000 000 за

50 даними реологічних вимірювань.

Термін "поліетиленоксид з низькою молекулярною масою (ПЕО)" визначають в контексті цього винаходу як такий, що має приблизну молекулярну масу менше 1 000 000 за даними

55 реологічних вимірювань.

Термін "пряме пресування" визначають в контексті цього винаходу як такий, що стосується способу, при якому лікарську форму одержують способом, який передбачає етапи змішування інгредієнтів і пресування суміші з утворенням лікарської форми, наприклад, шляхом використання способу дифузійного змішування і/або конвекційного змішування (наприклад,

Guidance for Industry, SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

Термін "сплющування" і взаємопов'язані терміни, що застосовуються в контексті сплющування лікарської форми відповідно до цього винаходу, означають, що лікарська форма піддається силі, що застосовується за напрямом фактично співвісно з найменшим діаметром (тобто товщиною) лікарської форми, якщо форма є відмінною від сферичної, і в будь-якому напрямку, якщо форма лікарської форми є сферичною.

Термін "стійкий до роздавлення" визначають в контексті певних варіантів здійснення цього винаходу як такий, що стосується лікарських форм, які можуть бути сплюснені без розламування за допомогою принаймні настільного преса, як описано в цьому документі.

У контексті цього винаходу термін "опіоїдний анальгетик" означає одну або декілька сполук, вибраних з базових опіоїдних агоністів, змішаних опіоїдних агоністів-антагоністів, часткових опіоїдних агоністів, їх фармацевтично прийнятних солей, комплексів, стереоізомерів, простих ефірів, складних ефірів, гідратів та сольватів і їх сумішей.

Застосовний у цьому документі термін "відтворений шлунковий сік" або "ВШС" стосується використовуваного в тесті на розчинність водного розчину для імітації умов у шлунку, наприклад, розчин 0,1 N HCl.

Термін "процентні точки" у контексті, наприклад, фрази "кількість вивільненого через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми активного засобу відхиляється не більше ніж на приблизно 20 % точок у порівнянні з несплющеною лікарською формою" означає, що різниця у % вивільнення до сплющування та % вивільнення після сплющування становить не більше 20 (тобто, 20 або менше). Наприклад, 60 % вивільнення зі сплющеної лікарської форми відрізняється не більше ніж приблизно на 20 % точок від 40 % вивільнення у несплющеної лікарської форми.

Термін "процент" або використання «%» без відсилання до "процентних (або %) точок" має звичайне значення відсотка. Наприклад, 48 % вивільнення знаходиться в межах 20 % від 60 % вивільнення, у той час як 40 % точно не будуть у межах 20 % від 60 % вивільнення.

Термін "пацієнт" означає суб'єкта (переважно людину), який демонстрував клінічний прояв конкретного симптому або симптомів, що передбачають необхідність лікування, і якого лікують превентивно або профілактично від стану, або якому поставили діагноз стану, що підлягає лікуванню.

Термін "суб'єкт" включає визначення терміну "пацієнт" і включає термін "здоровий суб'єкт" (тобто, індивідуум (наприклад, людина), який повністю в нормі у всіх відношеннях або щодо конкретного стану).

Застосовний в цьому документі термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів окремих молекул, які відрізняються тільки орієнтацією їхніх атомів у просторі. Він включає енантіомери та ізомери сполук з кількома хіральними центрами, які не є дзеркальними відображеннями одне одного (діастеріомери).

Термін "хіральний центр" стосується атома вуглецю, до якого приєднані чотири різні групи.

Термін "енантіомер" або "енантіомерний" стосується молекули, яка не збігається при накладенні на своє дзеркальне відображення і, отже, оптично активна, причому енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку, а його дзеркальне відображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямку.

Термін "рацемічний" стосується суміші енантіомерів.

Термін "коефіцієнт поділу" стосується поділу, або концентрації, або виснаження однієї з двох енантіомерних форм молекули.

"Гідрокодон" визначають в контексті цього винаходу як такий, що включає гідрокодонову вільну основу, а також їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати і сольвати та їх суміші.

Вираз "Спосіб зі змішувачем або кошиком згідно з Фармакопеею США" являє собою спосіб зі змішувачем і кошиком, описаний, наприклад, у Фармакопееї США XII (1990).

Термін "рН-залежний" в контексті цього винаходу визначають як такий, що володіє характеристиками (наприклад, розчинність), які різняться залежно від рН навколишнього середовища.

Термін "рН-незалежний" в контексті цього винаходу визначають як такий, що володіє характеристиками (наприклад, розчинність), які, по суті, не піддаються дії рН.

Термін "біодоступність" визначають у контексті цього винаходу як відповідну межу, до якої лікарський засіб (наприклад, гідрокодон) абсорбується зі стандартних лікарських форм. Біодоступністю також називають AUC (area under the plasma concentration/time curve), тобто площа під кривою: концентрація в плазмі/час.

Терміни "контрольоване вивільнення", "пролонговане вивільнення" або "уповільнене вивільнення" є взаємозамінними і визначаються в контексті цього винаходу як вивільнення лікарського засобу (наприклад, гідрокодону) з такою швидкістю, щоб концентрації в крові (наприклад, плазмі) підтримувалися в межах терапевтичного діапазону, але нижче токсичних концентрацій протягом періоду часу щонайменше приблизно 12 годин або довше або щонайменше 24 години або довше. Переважно, лікарська форма з контрольованим вивільненням може забезпечувати дозування один раз на добу або два рази на добу.

Термін " $C_{\text{макс}}$ " позначає максимальну отримувану протягом інтервалу дозування концентрацію в плазмі.

Застосовний у цьому документі термін " C_{24} " являє собою концентрацію лікарського засобу в плазмі через 24 години після введення.

Термін " $T_{\text{макс}}$ " означає час до максимальної концентрації в плазмі ($C_{\text{макс}}$).

Термін "співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ " визначають в контексті цього винаходу як співвідношення концентрації в плазмі лікарського засобу через 24 години після введення до найбільш високої, яка досягається в межах інтервалу дозування концентрації в плазмі лікарського засобу.

Термін " T_{lag} " означає момент часу безпосередньо перед першою вимірюваною концентрацією в плазмі.

Термін " $T_{1/2}$ " означає період напіввиведення з плазми кінцевої фази. Він являє собою час, який проходить для будь-якої концентрації в кінцевій фазі для зменшення наполовину. Термін "мінімальна ефективна знеболювальна концентрація" або "МЕЗК" стосовно концентрацій опіоїдів, таких як гідрокодон, є дуже складною для кількісної оцінки. Тим не менш, в цілому, існує мінімально ефективна знеболювальна концентрація гідрокодону в плазмі, нижче якої не забезпечується знеболення. Незважаючи на те, що існує опосередкований взаємозв'язок між, наприклад, рівнями гідрокодону в плазмі і знеболенням, більш високі і пролонговані рівні в плазмі зазвичай асоційовані з кращим полегшенням болю. Має місце затримка (або гістерезис) між часом пікових рівнів гідрокодону в плазмі і часом пікових ефектів лікарського засобу. Це поширюється на лікування болю опіоїдними анальгетиками в цілому.

У контексті цього винаходу, якщо не вказано додатково, термін "пацієнт" або "суб'єкт" означає, що опис (або пункт формули) стосується фармакокінетичних параметрів окремого пацієнта чи суб'єкта.

Термін "група пацієнтів", або "група суб'єктів", або "група здорових суб'єктів" означає, що опис (або пункт формули) стосується середніх фармакокінетичних параметрів щонайменше двох пацієнтів, суб'єктів або здорових суб'єктів; щонайменше шести пацієнтів, суб'єктів або здорових суб'єктів; або щонайменше дванадцяти пацієнтів, суб'єктів або здорових суб'єктів.

У контексті цього винаходу склади з контрольованим вивільненням, які розкриваються в цьому документі, переважно є дозопропорційними. У дозопропорційних складах фармакокінетичні параметри (наприклад, AUC і $C_{\text{макс}}$) та/або in-vitro вивільнення лінійно зростають від одного дозування до іншого. Тому, фармакокінетичні та in-vitro параметри конкретної дози можна припустити, виходячи з параметрів іншої дози того ж складу.

Термін "перше введення" означає окрему дозу відповідно до цього винаходу на початку терапії окремого суб'єкта, пацієнта, або здорового суб'єкта або групи суб'єктів, групи пацієнтів або групи здорових суб'єктів.

Термін "рівноважна концентрація" означає, що кількість лікарського засобу, який надходить в систему, є приблизно такою ж, як і кількість лікарського засобу, яка покидає систему. Таким чином, при "рівноважній концентрації" організм пацієнта виводить лікарський засіб з приблизно такою ж швидкістю, з якою лікарський засіб стає доступним системі пацієнта за допомогою абсорбції в кровотік.

Короткий опис креслень

ФІГ. 1 являє собою графік, на якому показано розчинення композицій із прикладів 1-4.

ФІГ. 2 являє собою графік, на якому показано розчинення композицій із прикладів 5 і 6.

ФІГ. 3 являє собою графік, на якому показано розчинення композицій з прикладів 7-12.

ФІГ. 4 являє собою графік, на якому показана крива залежності часу від середньої концентрації в плазмі у повторі 1 з прикладу 13.

ФІГ. 5 являє собою графік, на якому показано крива залежності часу від середньої концентрації в плазмі у повторі 2 з прикладу 13.

ФІГ. 6 являє собою графік, на якому показано крива залежності часу від середньої концентрації в плазмі у повторі 3 з прикладу 13.

ФІГ. 7 являє собою графік, на якому показані концентрації композицій у плазмі з прикладів 14-20.

Детальний опис винаходу

Цей винахід стосується фармацевтичних складів з контрольованим вивільненням, які, відповідно до певних варіантів здійснення, містять більш високу концентрацію лікарського засобу у внутрішній ділянці лікарської форми в порівнянні з зовнішньою ділянкою. Переважно, внутрішні та зовнішні ділянки виконані у вигляді внутрішнього ядра (наприклад, пресованої
5 таблетки), і оболонки, яка покриває ядро, (наприклад, покриття, яке наноситься шляхом пресування). Активний засіб може міститися виключно в ядрі або міститися як в ядрі, так і в оболонці. Відповідно до переважних варіантів здійснення вивільнення активного засобу з лікарської форми має, по суті, нульовий порядок, що забезпечує достовірність дозування і знижені коливання в плазмі в порівнянні з альтернативними засобами лікування (наприклад,
10 лікарські форми з негайним вивільненням).

Лікарські форми цього винаходу переважно є стійкими до розкриття, оскільки їх складно роздавити або роздрібнити (наприклад, відповідно до критеріїв сплющування, розкритих в цьому документі). Ця характеристика робить їх особливо придатними для продуктів опіоїдного анальгетика з контрольованим вивільненням, які містять велику дозу опіоїдного анальгетика, призначену для вивільнення протягом деякого періоду часу з кожної одиниці дозування. Наркозалежні люди зазвичай можуть взяти продукт з контрольованим вивільненням і
15 роздавити, розколоти, роздрібнити, розжувати, розчинити, нагріти, екстрагувати або іншим чином пошкодити продукт таким чином, щоб більша частина або весь вміст лікарської форми став доступним для негайної абсорбції шляхом ін'єкції, інгаляції та/або перорального вживання.

Оболонку лікарської форми відповідно до цього винаходу переважно складно фізично відокремити від ядра. Це особливо корисно відповідно до варіантів здійснення, в яких у ядрі міститься підвищена кількість активного засобу порівняно з оболонкою, оскільки наркозалежним
20 людям буде складно отримати доступ до більшої частини корисного вантажу у вигляді лікарського засобу в ядрі.

Відповідно до певних варіантів здійснення цей винахід стосується твердої лікарській формі з контрольованим вивільненням, що містить ядро, яке містить першу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в першому матричному матеріалі; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану у другому матричному матеріалі.
25

Ядро лікарської форми може бути сформовано, наприклад, за допомогою прямого пресування, екструзії або формування. Переважно, внутрішнє ядро характеризується наявністю наповнювача для контрольованого вивільнення і представлено у формі пресованої таблетки.
30

Оболонка лікарської форми може бути сформована, наприклад, за допомогою покриття шляхом пресування, формування, напилювання одного або декількох шарів на ядро, нанесення одного або декількох шарів на ядро зануренням або їх комбінацій. Переважно, оболонка містить наповнювач для контрольованого вивільнення і є покриттям, яке наноситься шляхом пресування.
35

Відповідно до переважних варіантів здійснення масове співвідношення ядра до оболонки в описуваній у цьому документі лікарській формі становить від приблизно 1:0,5 до приблизно 1:5; від приблизно 1:0,5 до приблизно 1:2; від приблизно 1:0, 6 до приблизно 1:1,5; або від
40 приблизно 1:0,8 до приблизно 1:1,2.

Відповідно до переважних варіантів здійснення ядро і оболонка є візуально нерозрізненими (наприклад, за кольором), і немає чіткої межі між кожним компонентом. Це забезпечує стійкість до розкриття лікарської форми, перешкоджаючи зусиллям отримати доступ до ядра, яке, відповідно до певних варіантів здійснення, буде містити основну масу активного
45 засобу. Одним показником, який може бути використаний для оцінки кольору оболонки і ядра, є значення CIE L*A*B*. Переважно, значення CIE L*A*B* ядра і оболонки знаходиться в межах 10 % один від одного. Іншим показником для оцінки кольору є застосування колірної гами RYB або RGB, в якій ядро і оболонка переважно відповідають одному відтінку або суміжним відтінкам.

Відповідно до певних варіантів здійснення перший матричний матеріал містить ПЕО. Відповідно до інших варіантів здійснення другий матричний матеріал містить ПЕО. Відповідно до інших варіантів здійснення перший матричний матеріал містить ПЕО, і другий матричний матеріал містить ПЕО. Переважно, поліетиленоксид міститься в обох компонентах. Відповідно до таких варіантів здійснення молекулярна маса ПЕО в першому матричному матеріалі є такою ж або відмінною від середньої молекулярної маси в другому матричному матеріалі. Відповідно
50 до певних варіантів здійснення молекулярна маса, яка міститься в обох компонентах ПЕО, повинна бути в межах 20 %, в межах 10 % або в межах 5 % один від одного.

Відповідно до переважних варіантів здійснення цього винаходу, якщо поліетиленоксид присутній як у першій, так і в другій матриці, то молекулярна маса застосовуваного в першій
60 матриці (в ядрі) поліетиленоксиду нижче, ніж молекулярна маса застосовуваного в другому

матричному матеріалі (в оболонці) поліетиленоксиду. Наприклад, відповідно до переважних варіантів здійснення поліетиленоксид в першому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 300 000 до приблизно 1 000 000, а поліетиленоксид у другому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 1 000 000 до приблизно 10 000 000.

5 Відповідно до інших переважних варіантів здійснення поліетиленоксид в першому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 300 000 до приблизно 3 000 000, а поліетиленоксид у другому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 4000000 до приблизно 10000000. Відповідно до інших переважних варіантів здійснення поліетиленоксид в першому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 500 000 до приблизно 1 000 000, а поліетиленоксид у другому матричному матеріалі може мати молекулярну масу від приблизно 6 000 000 до приблизно 8 000 000.

10 Відповідно до певних варіантів здійснення активний засіб (наприклад, опіоїдний анальгетик) в першій частині (в ядрі) є таким же, як і активний засіб у другій частині (в оболонці). Відповідно до інших варіантів здійснення активний засіб в першій частині відрізняється від активного засобу у другій частині.

15 Відповідно до певних варіантів здійснення співвідношення активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) в ядрі до співвідношення активного засобу в оболонці становить від приблизно 1:1 до приблизно 10:1; від приблизно 2:1 до приблизно 8:1; від приблизно 2:1 до приблизно 5:1 або приблизно 4:1.

20 Відповідно до певних варіантів здійснення масове співвідношення першої частини активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) до поліетиленоксиду в першому матричному матеріалі становить від приблизно 1:0,25 до приблизно 1:30; від приблизно 1:0,5 до приблизно 1:100; від приблизно 1:0,5 до приблизно 1:20; від приблизно 1:1 до приблизно 1:10; від приблизно 1:15 до приблизно 1:20; від приблизно 1:1,5 до приблизно 1:4; приблизно 1:18 або приблизно 1:2.

25 Відповідно до альтернативних варіантів здійснення масове співвідношення другої частини активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) до поліетиленоксиду у другому матричному матеріалі становить від приблизно 1:1 до приблизно 1:200; від приблизно 1:1 до приблизно 1:125; від приблизно 1: 2 до приблизно 1:100; від приблизно 1:5 до приблизно 1:50; від приблизно 1:12 до приблизно 1:25; приблизно 1:98 або приблизно 1:15.

30 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

35 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 8-18 годин, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

40 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 8-12 годин, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

45 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 12-24 години, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

50 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 12-18 годин, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

55 Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 %, або в межах 10 %, або в межах 5 % до часу, що минув, в проміжку 4-20 годин, при вимірі за розчинності in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

5

10

15

20

25

35

45

55

годин становить від приблизно 50 % до приблизно 90 %, або (v) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 18 годин становить більш ніж приблизно 80 %.

Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С, і проявляється щонайменше одне з таких: (i) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 2 години становить менше ніж приблизно 15 %, (ii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 4 години становить від приблизно 10 % до приблизно 20 %, (iii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 8 годин становить від приблизно 30 % до приблизно 45 %, (iv) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 12 годин становить від приблизно 50 % до приблизно 70 %, або (v) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 18 годин становить більш ніж приблизно 90 %.

Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С, і проявляється щонайменше одне з таких: (i) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 2 години становить менше ніж приблизно 10 %, (ii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 4 години становить від приблизно 20 % до приблизно 30 %, (iii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 8 годин становить від приблизно 45 % до приблизно 60 %, (iv) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 12 годин становить від приблизно 70 % до приблизно 90 %, або (v) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 18 годин становить більш ніж приблизно 95 %.

Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого з лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) є пропорційною в межах 20 % до часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °С, і проявляється щонайменше одне з таких: (i) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 2 години становить менше ніж приблизно 15 %, (ii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 4 години становить від приблизно 8 % до приблизно 20 %, (iii) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 8 годин становить від приблизно 20 % до приблизно 50 %, (iv) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 12 годин становить від приблизно 40 % до приблизно 70 %, (v) кількість вивільненого опіоїдного анальгетика через 18 годин становить більш ніж приблизно 70 %, або (vi) кількість вивільненого з лікарської форми опіоїдного анальгетика через 24 години становить більш ніж приблизно 90 %.

Лікарські форми

Відповідно до певних варіантів здійснення ядро може бути отримано за допомогою сухого змішування матеріалу для контрольованого вивільнення, активного засобу і необов'язково інших наповнювачів, з подальшим гранулюванням суміші до отримання відповідних розміру і форми гранул. Процес може бути виконаний за допомогою способів сухої або вологої грануляції. Зазвичай, у разі вологої грануляції вологі гранули висушують в сушці з псевдозрідженим шаром і просівають і шліфують до відповідного розміру. Змащувальні речовини зазвичай перемішують з гранулятом з отриманням кінцевого складу ядра.

Необмежуючий перелік відповідних матеріалів для контрольованого вивільнення, які можуть бути обрані для включення до складу, відповідно до цього винаходу включає гідрофільні і гідрофобні матеріали, такі як призначені для уповільненого вивільнення полімери, смоли, акрилові смоли, матеріали білкового походження, різновиди воску, різновиди шелаку і масла, такі як гідрогенізована рицинова олія і гідрогенізована рослинна олія. Більш конкретно, матеріалами для контрольованого вивільнення можуть бути, наприклад, алкілцелюлози, такі як етилцелюлоза, полімери та співполімери акрилової і метакрилової кислоти і прості ефіри целюлози, такі як гідроксіалкілцелюлози (наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза) і карбоксіалкілцелюлози. Різновиди воску включають, наприклад, природні та штучні різновиди воску, жирні кислоти, жирні спирти та їх суміші (наприклад, жовтий віск, карнаубський віск, стеаринова кислота і стеариловий спирт). Відповідно до певних варіантів здійснення в матриці ядра використовують суміші двох або більше з вищезазначених матеріалів для контрольованого вивільнення. Однак відповідно до цього винаходу може бути використаний будь-який фармацевтично прийнятний гідрофобний або гідрофільний матеріал для

контрольованого вивільнення, який може забезпечувати контрольоване вивільнення активного засобу.

Ядра також можуть містити відповідні кількості додаткових наповнювачів, наприклад, мастильних речовин, зв'язувальних речовин, зв'язувальних добавок та таких, що полегшують гранулювання, розріджувачів, фарбувальних речовин, ароматизаторів (наприклад, що додають гіркоту засобів) і речовин, що сприяють ковзанню, всі з яких є загальноприйнятими у фармацевтичній галузі.

Конкретні приклади фармацевтично прийнятих розріджувачів і наповнювачів, які можуть бути використані при складанні ядер, описані в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), включений в цей документ за допомогою посилання.

Відповідно до переважних варіантів здійснення матриці лікарських форм за цим винаходом включають поліетиленоксид (наприклад, ПЕО з високою і/або низькою молекулярною масою).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 1000000, якщо 2 % (за масою) водний розчин ПЕО при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 1, зі швидкістю 10 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 400-800 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 2000000, якщо 2 % (за масою) водний розчин ПЕО при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 3, зі швидкістю 10 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 2000-4000 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 4000000, якщо 1 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 2, зі швидкістю 2 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 1650-5500 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 5000000, якщо 1 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 2, зі швидкістю 2 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 5500-7500 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 7000000, якщо 1 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 2, зі швидкістю 2 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 7500-10000 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 8000000, якщо 1 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 2, зі швидкістю 2 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 10000-15000 мПа*с (сПз).

Що стосується більш низькомолекулярних поліетиленоксиду, вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 100000, якщо 5 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 1, зі швидкістю 50 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 30-50 мПа*с (сПз).

Вважається, що поліетиленоксид має приблизну молекулярну масу 900000, якщо 5 % (за масою) водний розчин поліетиленоксиду при застосуванні віскозиметра Брукфілда моделі RVF, шпindel № 2, зі швидкістю 2 об./хв. при 25 °C демонструє діапазон в'язкості 8800-17600 мПа*с (сПз).

Лікарські форми з нанесенням шляхом пресування покриттям

Відповідно до варіантів здійснення з використанням покриття, яке наноситься шляхом пресування, переважно, щоб весь або частину фармацевтично прийнятого наповнювача (ів) в покритті забезпечував би достатню пресовуваність для отримання фармацевтично прийнятого продукту. Покриття, нанесене шляхом пресування на попередньо сформоване ядро, частково залежить від індивідуальних характеристик обраних наповнювачів і активного засобу, наприклад, виходячи з розчинності, плинності, температури склування полімеру і т.д.

Лікарські форми з нанесенням шляхом пресування покриттям можуть бути приготовані, наприклад, з використанням попередньо виробленого ядра або шляхом отримання ядра (наприклад, пресуванням) до покриття. Внутрішнє ядро може бути отримано шляхом вологого або сухого гранулювання активного засобу спільно з фармацевтично прийнятними наповнювачами; з подальшою сушкою і подрібненням, за потреби, з отриманням грануляту; додаванням факультативних позагранулярних наповнювачів та/або активного засобу при відповідному перемішуванні; додаванням змащувальної речовини, за необхідності; і спресовуванням грануляту за допомогою таблеткового преса. На отримане в результаті спресоване ядро до покриття, яке наноситься шляхом пресування, необов'язково може бути нанесено функціональне покриття або плівкове покриття.

Суміш для покриття, яке наноситься шляхом пресування, може бути приготована схожим способом, як у випадку з сумішшю для ядра, з використанням будь-якого з розкритих вище матеріалів для контрольованого вивільнення. Переважно, покриття, яке наноситься шляхом пресування, включає поліетиленоксид. Суміш може бути нанесена на ядро шляхом пресування.

5 При пресуванні ядра і/або покриття може бути використаний роторний прес Killion або Fette з силою пресування, наприклад, від приблизно 1 до приблизно 20 кілоньютонів.

Відповідно до певних варіантів здійснення може бути використаний прес Manesty Dry-Cota (наприклад, модель 900). Цей агрегат складається з двох взаємопов'язаних між собою таблеткових пресів, при цьому ядро виробляють на одному пресі, а потім механічно переносять на наступний прес для покриття шляхом пресування. Кожен прес має механізм незалежної подачі порошку так, щоб суміш для ядра завантажувалася на одну установку, а суміш для покриття завантажувалася на іншу установку. Механічні автооператори обертаються між установками для видалення ядер з преса для ядер і перенесення їх у прес для покриття. Інші преси, які можуть бути використані для отримання лікарських форм відповідно до цього винаходу, включають Elizabeth Hata HT-AP44-MSU-C, Killian RLUD і Fette PT 4090, кожен з яких оснащений системою подвійної подачі суміші для покриття і попередньо виготовлених ядер. Використання таких пресів робить можливим отримання множинних покриттів-шарів, які наносяться шляхом пресування, за допомогою повторної обробки таблеток, на які вже завдали шляхом пресування покриття. Всі такі преси мають механізми як вертикального, так і

20 радіального центрування таблетки в суміші для покриття.

Відповідно до певних варіантів здійснення покриття, яке наноситься шляхом пресування, не наносять з однаковою товщиною по всіх точках навколо внутрішнього ядра, але замість цього наносять з різною товщиною навколо внутрішнього ядра. Більш тонкі ділянки покриття будуть відтворювати ділянки пресованої лікарської форми, які будуть вивільняти лікарський засіб з внутрішнього ядра швидше, ніж інші ділянки. Це може бути легко здійснено, наприклад, за наявності ядра, на яке наносять покриття шляхом пресування без центрування в пресі в момент пресування.

Відповідно до певних варіантів здійснення лікарська форма з нанесеним шляхом пресування покриттям може бути додатково покрита зверху матеріалом гідрофобного чи розчинного в кишечнику покриття. Відповідно до інших варіантів здійснення лікарські форми з нанесеним шляхом пресування покриттям можуть бути покриті гідрофільним покриттям крім чи замість гідрофобного чи розчинного в кишечнику покриття.

Відповідно до інших додаткових варіантів здійснення необов'язкове покриття (наприклад, гідрофобне, гідрофільне або розчинне у кишечнику) альтернативно або додатково може бути нанесено як проміжний шар між ядром і покриттям, що наноситься шляхом пресування.

Активні засоби

Придатні відповідно до цього винаходу опіоїдні анальгетики включають, але без обмежень, альфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діампромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксафетилу бутират, дипіпанон, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, еторфін, дигідроеторфін, фентаніл та похідні, гідрокодон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацилморфан, лофентаніл, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, нальбуфен, норморфін, норпіпанон, опіум, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенотеридин, пімінодин, піритрамід, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфентаніл, тілідин, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси (наприклад, з циклодекстрином), стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати, сольвати і суміші.

50 Переважно, опіоїдний анальгетик вибирають з групи, що складається з кодеїну, гідрокодону, гідроморфону, морфіну, оксикодону, оксиморфону, трамадолу, їх фармацевтично прийнятних солей, комплексів, стереоізомерів, простих ефірів, складних ефірів, гідратів, сольватів і сумішей.

Відповідно до певних варіантів здійснення опіоїдний анальгетик вибирають з групи, що складається з гідрокодону, його фармацевтично прийнятних солей, комплексів, стереоізомерів, простих ефірів, складних ефірів, гідратів, сольватів і їх сумішей. Переважно, опіоїдним анальгетиком є бітарtrat гідрокодону.

Застосовні відповідно до цього винаходу опіоїди можуть містити один або кілька асиметричних центрів і можуть утворювати енантіомери, діастереомери або інші стереоізомерні форми. Вважається, що цей винахід стосується застосування всіх таких можливих форм, а

також їх рацемічних і дозволених форм і їхніх композицій. Якщо описувані в цьому документі сполуки містять олифінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, мається на увазі включення геометричних ізомерів як E, так і Z типів. Мається на увазі, що цей винахід також стосується всіх таутомерів.

5 Фармацевтично прийнятні солі включають, але без обмежень, солі неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, фосфат і т. п.; солі органічних кислот, такі як форміат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат і т. п.; сульфонати, такі як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат і т. п.; солі амінокислот, такі як аргінат, аспарагінат, глутамат і т. п.; солі металів, такі як натрієва сіль, калійна сіль, сіль цезію і т. п.; лужно-земельні метали, такі як сіль кальцію, магнієва сіль і т. п.; й солі органічних амінів, такі як триетиламінова сіль, піридинова сіль, піколінова сіль, етаноламінова сіль, триетаноламінова сіль, дициклогексиламінова сіль, N, N'-добензилетилендіамінова сіль і т. п.

Крім того, відповідно до цього винаходу можуть бути використані відмінні від опіоїдних анальгетиків активні засоби, які можуть викликати залежність. Такі засоби серед інших включають, наприклад, транквілізатори, депресанти ЦНС, стимулятори ЦНС, седативні засоби, снодійні засоби, збуджуючі засоби (включаючи препарати для вгамування апетиту, такі як фенілпропаноламін) і канабіноїди. Більш конкретно, активний засіб може бути вибрано з барбітуратів, таких як фенобарбітал, секобарбітал, пентобарбітал, бутабарбітал, тальбутал, апробарбітал, мефобарбітал, буталбітал, їх фармацевтично прийнятні солі і т. п.; бензодіазепінів, таких як діазепам, хлордіазепоксид, алпразолам, тріазолам, естазолам, клоназепам, флунитразепам, їх фармацевтично прийнятні солі і т. п.; збуджуючих засобів, таких як гамма-гідроксибутірат, декстроамфетамін, метилфенідат, сибутрамін, метилендіоксиметамфетамін, їх фармацевтично прийнятні солі і т. п.; інших засобів, таких як маринол, мепробамат і карізопродол; і всіх фармацевтично прийнятих солей, комплексів, стереоізомерів, простих ефірів, складних ефірів, гідратів, сольватів і їх сумішей.

У наступних варіантах здійснення відповідно до цього винаходу інші терапевтично активні засоби можуть бути використані або окремо, або в поєднанні з опіоїдами. Приклади таких терапевтично активних засобів включають антигістамінні засоби (наприклад, дименгідринат, дифенгідрамін, хлорфенірамін і дексхлорфенірамін малеат), нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, напроксен, диклофенак, індометацин, ібупрофен, суліндак, інгібітори ЦОГ-2), ацетамінофен, протинудотні засоби (наприклад, метоклопрамід, метилналтрексон), протиепілептичні засоби (наприклад, фенілоїн, мепробамат і нітазепам), судинозвужувальні засоби (наприклад, ніфедипін, папаверин, дилтіазем і нікардипін), засоби проти кашлю і відхаркувальні засоби, антиастматичні засоби (наприклад, теофілін), антацидні засоби, протиспазматичні засоби (наприклад, атропін, скополамін), протидіабетичні засоби (наприклад, інсулін), діуретичні засоби (наприклад, етакринова кислота, бендрофлутиазид), гіпертензивні засоби (наприклад, пропранолол, клонідин), гіпотензивні засоби (наприклад, клонідин, метилдопа), бронхолітичні засоби (наприклад, альбутерол), стероїди (наприклад, гідрокортизон, тріамцинолон, преднізон), антибіотики (наприклад, тетрациклін), протигеморойні засоби, психотропні засоби, протидіарейні засоби, муколітики, протинабрякові засоби (наприклад, псевдоефедрин), проносні засоби, вітаміни та їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати, сольвати і суміші.

Варіанти здійснення з гідрокодоном

Пероральні лікарські форми з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу переважно включають від приблизно 0,5 мг до приблизно 1250 мг гідрокодону або еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятої солі. Відповідно до інших варіантів здійснення лікарські форми містять від приблизно 2 мг до приблизно 200 мг гідрокодону, або еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятої солі, або від приблизно 16 мг до приблизно 120 мг гідрокодону, або еквівалентну кількість його фармацевтично прийнятої солі. Відповідно до певних переважних варіантів здійснення лікарська форма містить приблизно 20 мг, приблизно 30 мг, приблизно 40 мг, приблизно 60 мг, приблизно 80 мг, приблизно 100 мг або приблизно 120 мг бітартрату гідрокодону.

Відповідні фармацевтично прийнятні солі гідрокодону включають бітартрат гідрокодону, гідрат бітартрату гідрокодону, гідрохлорид гідрокодону, п-толуолсульфонат гідрокодону, фосфат гідрокодону, тіосемікарбазон гідрокодону, сульфат гідрокодону, трифторацетат гідрокодону, геміпентагідрат гідрокодону, пентафторпропіонат гідрокодону, п-нітрофенілгідразон гідрокодону, о-метилоксим гідрокодону, семікарбазон гідрокодону, гідробромід гідрокодону, мукат гідрокодону, олеат гідрокодону, вторинний кислий фосфат гідрокодону, первинний кислий фосфат гідрокодону, неорганічну сіль гідрокодону, органічну сіль гідрокодону, тригідрат ацетату гідрокодону, біс (гептафторбутират) гідрокодону, біс

(метилкарбамат) гідрокодону, біс (пентафторпропіонат) гідрокодону, біс (піридинкарбоксилат) гідрокодону, біс (трифторацетат) гідрокодону, хлоргідрат гідрокодону і пентагідрат сульфату гідрокодону. Переважно, гідрокодон присутній у вигляді бітартратної солі.

Лікарська форма гідрокодону відповідно до цього винаходу може додатково включати один або кілька додаткових лікарських засобів, які можуть діяти або можуть не діяти синергічно з гідрокодоном, який міститься в них. Приклади таких додаткових лікарських засобів включають нестероїдні протизапальні засоби, в тому числі ібупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбіпрофен, фенопрофен, флубуфен, кетопрофен, індопрофен, піропрофен, карпрофен, оксапрозин, прампрофен, мурпрофен, триоксапрофен, супрофен, амінопрофен, тіапрофенову кислоту, флупрофен, буклоксову кислоту, індометацин, суліндак, толметин, зомепірак, тіопінак, зидометацин, ацетметацин, фентіазак, кліданак, окспінак, мефенамову кислоту, меклофенамову кислоту, флуфенамову кислоту, ніфлумову кислоту, толфенамову кислоту, дифлуризал, флуфенізал, піроксикам, судоксикам, ізоксикам і їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати, сольвати і суміші. Такі нестероїдні протизапальні засоби також включають інгібітори цикло-оксигенази, такі як цефекоксіб, мелоксикам, набуметон, німесулід та їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати, сольвати і суміші.

Інші додаткові лікарські засоби, які можуть бути спільно з гідрокодоном використані при отриманні складу, включають антагоністи NMDA-рецептора, такі як дексторфан, декстрометорфан, 3-(1-нафталініл)-5-(фосфонометил)-L-фенілаланін, 3-(1-нафталініл)-5-(фосфонометил)-DL-фенілаланін, 1-(3,5-диметилфеніл)-нафталін, 2-(3,5-диметилфеніл)-нафталін, 2SR, 4RS-4-(((1H-тетразол-5-ил)метил)оксі)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-(((1H-тетразол-5-ил)метил)оксі)метилпіперидин-2-карбонова кислота, E и Z 2SR-4-(O-(1H-тетразол-5-ил)метил)кетоксиміно)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-((1H-тетразол-5-ил)тіо)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-((1H-тетразол-5-ил)тіо)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-(5-меркапто-1H-тетразол-1-ил)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-(5-меркапто-2H-тетразол-2-ил)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-(5-меркапто-1H-тетразол-1-ил)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-((1H-тетразол-5-ил)тіо)метилпіперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-((5-меркапто-1H-тетразол-1-ил)метил)піперидин-2-карбонова кислота, 2SR, 4RS-4-((5-меркапто-2H-тетразол-2-ил)метил)піперидин-2-карбонова кислота та їх фармацевтично прийнятні солі, комплекси, стереоізомери, прості ефіри, складні ефіри, гідрати, сольвати і суміші.

Інші відповідні лікарські засоби, які можуть бути включені в лікарські форми з гідрокодоном відповідно до цього винаходу, включають ацетамінофен і аспірин.

Відповідно до переважних варіантів здійснення, склади з гідрокодоном відповідно до цього винаходу підходять для введення один раз на день і характеризуються відносно плоским профілем у плазмі, який означає, що рівень гідрокодону в плазмі характеризується співвідношенням $C_{24}/C_{\text{макс}}$ від приблизно 0,55 до приблизно 1, 0 після введення. Відповідно до певних варіантів здійснення співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ становить від приблизно 0,55 до приблизно 0,85, від приблизно 0,55 до приблизно 0,75 або від приблизно 0,60 до приблизно 0,70 після введення лікарської форми.

Відповідно до переважних варіантів здійснення склади з гідрокодоном відповідно до цього винаходу характеризуються $T_{\text{макс}}$ (год.) гідрокодону від приблизно 4 до приблизно 20 годин після введення. Відповідно до певних варіантів здійснення $T_{\text{макс}}$ становить від приблизно 6 до приблизно 12 годин, від приблизно 8 до приблизно 10 годин, від приблизно 4 до приблизно 10 годин, від приблизно 8 до приблизно 14 годин або від приблизно 14 до приблизно 20 годин після введення лікарської форми.

Відповідно до інших варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 200 до 450 або від приблизно 250 до 400 на кожні 20 мг включеного в лікарську форму гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі.

Відповідно до певних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить 20 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі, характеризується AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 200 до приблизно 450, від приблизно 250 до приблизно 400, від приблизно 275 до приблизно 350, від приблизно 300 до 330 або від приблизно 280 до приблизно 320.

Відповідно до певних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить 120 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі,

характеризується AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 1000 до приблизно 3000, від приблизно 1500 до приблизно 2400, від приблизно 1700 до приблизно 2200, від приблизно 1800 до приблизно 2100 або від приблизно 1900 до приблизно 2100.

Відповідно до інших варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 5 до приблизно 40, від приблизно 10 до приблизно 30 на кожні 20 мг включеного в лікарську форму гідрокодону.

Відповідно до певних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить 20 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі, характеризується $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 5 до приблизно 40, від приблизно 10 до приблизно 30, від приблизно 12 до приблизно 25, від приблизно 14 до приблизно 18 або від приблизно 12 до приблизно 17.

Відповідно до певних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням, яка містить 120 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі, характеризується $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 30 до приблизно 120, від приблизно 60 до приблизно 180, від приблизно 100 до приблизно 160, від приблизно 110 до приблизно 150 або від приблизно 100 до приблизно 140.

Відповідно до певних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується $T_{\text{макс}}$ (год.) гідрокодону після введення від приблизно 7 до приблизно 22, від 10 до приблизно 20, від приблизно 12 до приблизно 18, від приблизно 13 до приблизно 17 або від приблизно 14 до приблизно 16.

Відповідно до інших варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується $T_{1/2}$ (год.) гідрокодону після введення від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 6 до приблизно 9, приблизно 7 або приблизно 8.

Відповідно до інших варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується T_{lag} (год.) гідрокодону після введення від приблизно 0,01 до приблизно 0,2, від приблизно 0,1 до приблизно 0,18, від приблизно 0,3 до приблизно 0,17 або від приблизно 0,06 до приблизно 0,15.

Відповідно до інших варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням відповідно до цього винаходу характеризується співвідношенням $C_{24}/C_{\text{макс}}$ гідрокодону від приблизно 0,2 до приблизно 0,8, від приблизно 0,3 до приблизно 0,7 або від приблизно 0,4 до приблизно 0,6.

Відповідно до певних варіантів здійснення будь-який один або всі з описаних вище середніх параметрів *in vivo* досягаються після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення середня AUC (нг*год./мл) гідрокодону після введення не натщесерце на менш 20 % вище, на менше 16 % вище або на менш 12 % вище, ніж AUC (нг*год./мл) гідрокодону після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення середня $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) гідрокодону після введення не натщесерце на менше 80 % вище, на менше 70 % вище або на менш 60 % вище, ніж $C_{\text{макс}}$ гідрокодону після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення середнє $T_{\text{макс}}$ (год.) гідрокодону після введення не натщесерце знаходиться в межах 25 %, в межах 20 % або в межах 15 % від $T_{\text{макс}}$ гідрокодону після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення середнє $T_{1/2}$ (год.) гідрокодону після введення не натщесерце знаходиться в межах 8 %, в межах 5 % або в межах 2 % від $T_{1/2}$ після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення середнє T_{lag} гідрокодону після введення не натщесерце на менш 150 % вище, на менш 125 % вище або на менш 100 % вище, ніж $T_{1/2}$ після введення натщесерце.

Відповідно до певних варіантів здійснення будь-який один або всі з зазначених вище параметрів *in vivo* досягаються після першого введення лікарської форми суб'єкту-людині, пацієнту або здоровому суб'єкту (особисті дані) або групі суб'єктів-людей, пацієнтів або здорових суб'єктів (усереднені дані).

Відповідно до певних альтернативних варіантів здійснення будь-який один або всі з зазначених вище параметрів *in vivo* досягаються після введення в стабільному стані лікарської форми суб'єкту-людині, пацієнту або здоровому суб'єкту або групі суб'єктів-людей, пацієнтів або здорових суб'єктів.

Склади, які проходять процес затвердіння

Відповідно до певних варіантів здійснення спосіб за цим винаходом додатково передбачає етап затвердіння кінцевої лікарської форми.

Для варіантів здійснення, які містять поліетиленоксид, у складах з контрольованим вивільненням етап затвердіння може передбачати щонайменше часткове плавлення поліетиленоксиду в складі. Відповідно до певних варіантів здійснення плавиться щонайменше приблизно 20 % або щонайменше приблизно 30 % поліетиленоксиду в складі. Переважно, плавиться щонайменше приблизно 40 %, або щонайменше приблизно 50 %, або щонайменше приблизно 60 %, або щонайменше приблизно 75 %, або щонайменше приблизно 90 % поліетиленоксиду у складі під час етапу затвердіння. Згідно з переважним варіантом здійснення плавиться приблизно 100 % поліетиленоксиду.

Відповідно до інших варіантів здійснення етап затвердіння передбачає вплив на склад підвищеною температурою протягом певного періоду часу. Відповідно до таких варіантів здійснення температура затвердіння досягає щонайменше температури розм'якшення поліетиленоксиду. Відповідно до певних варіантів здійснення температура затвердіння становить щонайменше приблизно 60 °C, щонайменше приблизно 62 °C, варіює від приблизно 62 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 62 °C до приблизно 85 °C, від приблизно 62 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 65 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 65 °C до приблизно 85 °C або від приблизно 65 °C до приблизно 80 °C. Температура затвердіння переважно варіює від приблизно 68 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 68 °C до приблизно 85 °C, від приблизно 68 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 70 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 70 °C до приблизно 85 °C, від приблизно 70 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 72 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 72 °C до приблизно 85 °C або від приблизно 72 °C до приблизно 80 °C. Температура затвердіння може становити щонайменше приблизно 60 °C, щонайменше приблизно 62 °C, менше ніж приблизно 90 °C або менше ніж приблизно 80 °C. Переважно, вона знаходиться в діапазоні від приблизно 62 °C до приблизно 72 °C або від приблизно 68 °C до приблизно 72 °C. Переважно, температура затвердіння досягає щонайменше нижньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду або становить щонайменше приблизно 62 °C або щонайменше приблизно 68 °C. Більш переважно, температура затвердіння знаходиться в межах діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду або становить щонайменше приблизно 70 °C. Відповідно до наступних варіантів здійснення температура затвердіння досягає щонайменше верхньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду або становить щонайменше приблизно 72 °C. Відповідно до наступних варіантів здійснення температура затвердіння вище верхньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду або становить щонайменше приблизно 75 °C або щонайменше приблизно 80 °C.

Відповідно до варіантів здійснення, в яких етап затвердіння передбачає вплив на склад підвищеною температурою протягом певного періоду часу, цей період часу далі в цьому документі називається часом затвердіння. Для вимірювання часу затвердіння визначають початкову точку і кінцеву точку етапу затвердіння. У контексті цього винаходу початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли досягається температура затвердіння.

Відповідно до певних варіантів здійснення температурний профіль у ході етапу затвердіння демонструє платоподібну форму між початковою точкою і кінцевою точкою затвердіння. Відповідно до таких варіантів здійснення кінцеву точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, наприклад шляхом закінчення або зменшення нагрівання і/або початку наступного етапу охолодження, і, як наслідок, температура падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду, наприклад, нижче приблизно 62 °C. Коли досягається температура затвердіння і, таким чином, починається етап затвердіння, в ході етапу затвердіння можуть відбуватися відхилення від температури затвердіння. Такі відхилення допускаються до тих пір, поки вони не перевищують значення приблизно ± 10 °C, переважно приблизно ± 6 °C і більш переважно приблизно ± 3 °C. Наприклад, якщо необхідно підтримувати температуру затвердіння щонайменше приблизно 75 °C, то вимірювана температура може тимчасово підвищуватися до значення приблизно 85 °C, приблизно 81 °C або приблизно 78 °C і вимірювана температура може також тимчасово опускатися до значення приблизно 65 °C, приблизно 69 °C або приблизно 72 °C. У випадках більшого пониження температури та/або у випадку, при якому температура падає нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, етап затвердіння припиняють, тобто досягнута кінцева точка. Затвердіння може бути знову розпочато при повторному досягненні температури затвердіння.

Відповідно до інших варіантів здійснення температурний профіль протягом етапу затвердіння демонструє параболічну або трикутну форму між початковою точкою і кінцевою точкою затвердіння. Це означає, що після початкової точки, тобто, точки в часі, коли досягнута температура затвердіння, температура додатково підвищується до досягнення максимуму, а потім знижується. Відповідно до таких варіантів здійснення кінцеву точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли температура падає нижче температури затвердіння.

Залежно від застосовуваного агрегату для затвердіння (тобто, пристрою для затвердіння), для оцінки температури затвердіння можуть бути виміряні різні температури в межах пристрою для затвердіння.

Відповідно до певних варіантів здійснення етап затвердіння може протікати в термокамері. Відповідно до таких варіантів здійснення вимірюють температуру всередині термокамери. Виходячи з цього, при протіканні етапу затвердіння в термокамері, температуру затвердіння визначають як задану внутрішню температуру термокамери, а початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли внутрішня температура термокамери досягає температури затвердіння. Кінцеву точку етапу затвердіння визначають як (1) точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання і температура всередині термокамери, як наслідок, падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, при платоподібному температурному профілі, або (2) точку в часі, коли температура всередині термокамери падає нижче температури затвердіння при параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, етап затвердіння починається, коли температура всередині термокамери досягає температури затвердіння щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C. Відповідно до переважних варіантів здійснення температурний профіль протягом етапу затвердіння демонструє платоподібну форму, при цьому температура затвердіння, тобто внутрішня температура термокамери, становить щонайменше приблизно 68 °C, приблизно 70 °C, приблизно 72 °C, приблизно 73 °C або лежить в межах діапазону від приблизно 70 °C до приблизно 75 °C, а час затвердіння переважно становить в діапазоні від приблизно 30 хвилин до приблизно 20 годин, від приблизно 30 хвилин до приблизно 15 годин, від приблизно 30 хвилин до приблизно 4:00 або від приблизно 30 хвилин до приблизно 2 годин. Відповідно до певних варіантів здійснення час затвердіння складає в діапазоні від приблизно 30 хвилин до приблизно 90 хвилин.

Відповідно до інших певних варіантів здійснення затвердіння відбувається в пристроях для затвердіння, які нагрівають потоком повітря і передбачають подачу нагрітого повітря (введення) і виведення, наприклад, установка для нанесення покриття або псевдозріджений шар. Такі пристрої для затвердіння далі будуть називатися конвекційними пристроями для затвердіння. У таких пристроях для затвердіння можливе вимірювання температури вхідного повітря, тобто, температури нагрітого повітря, що входить в конвекційний пристрій для затвердіння, та/або температури виведеного повітря, тобто, температури, що виходить з конвекційного пристрою для затвердіння повітря. Також можливе визначення або щонайменше оцінка температури складів усередині конвекційного пристрою для затвердіння протягом етапу затвердіння, наприклад за допомогою приладів інфрачервоного вимірювання температури (як, наприклад, ІЧ-гармата) або шляхом вимірювання температури за допомогою температурного датчика, який був поміщений всередині пристрою для затвердіння біля складів. Виходячи з цього, якщо етап затвердіння відбувається в конвекційному пристрої для затвердіння, температура затвердіння може бути визначена і час затвердіння може бути виміряний, як описано далі.

Згідно з одним варіантом здійснення (спосіб 1) температуру затвердіння визначають як задану температуру вхідного повітря, а початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли температура вхідного повітря досягає температури затвердіння. Кінцеву точку етапу затвердіння визначають як (1) точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, і температура вхідного повітря, як наслідок, падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, при платоподібному температурному профілі, або (2) точку в часі, коли температура вхідного повітря падає нижче температури затвердіння при параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, спосіб 1 передбачає, що етап затвердіння починається, коли температура вхідного повітря досягає температури затвердіння щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C. Згідно з переважним варіантом здійснення температурний профіль протягом етапу затвердіння демонструє платоподібну форму, при

цьому температура затвердіння, тобто цільова температура вхідного повітря, переважно становить щонайменше приблизно 72 °C, наприклад, приблизно 75 °C, і вимірюваний відповідно до способу 1 час затвердіння переважно становить в діапазоні від приблизно 15 хвилин до приблизно 2 годин, наприклад, приблизно 30 хвилин або приблизно 1 годину.

5 Згідно з іншим варіантом здійснення (спосіб 2) температуру затвердіння визначають як задану температуру повітря, що, а початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли температура повітря, що виходить досягає температури затвердіння. Кінцеву точку етапу затвердіння визначають як (1) точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, і температура повітря, що виходить, як наслідок, падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, при платоподібному температурному профілі, або (2) точку в часі, коли температура повітря, що виходить падає нижче температури затвердіння при параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, спосіб 2 передбачає, що етап затвердіння починається, коли температура повітря, що виходить досягає температури затвердіння щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C. Відповідно до переважного варіанту здійснення температурний профіль протягом етапу затвердіння демонструє платоподібну форму, при цьому температура затвердіння, тобто цільова температура повітря, що виходить, становить переважно щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C або щонайменше приблизно 72 °C, наприклад, цільова температура вхідного повітря становить приблизно 68 °C, приблизно 70 °C, приблизно 72 °C, приблизно 75 °C або приблизно 78 °C, і вимірюваний відповідно до способу 2 час затвердіння переважно становить в діапазоні від приблизно 1 хвилини до приблизно 2 годин або від приблизно 5 хвилин до приблизно 90 хвилин, наприклад, час затвердіння становить приблизно 5 хвилин, приблизно 10 хвилин, приблизно 15 хвилин, приблизно 30 хвилин, приблизно 60 хвилин, приблизно 70 хвилин, приблизно 75 хвилин або приблизно 90 хвилин. Відповідно до більш кращого варіанту здійснення вимірюваний відповідно до способу 2 час затвердіння складає в діапазоні від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години.

30 Відповідно до наступного варіанту здійснення (спосіб 3) температуру затвердіння визначають як задану температуру складів, і початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли температура складів, яка може бути виміряна, наприклад, ІЧ-гарматою, досягає температури затвердіння. Кінцеву точку етапу затвердіння визначають як (1) точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, і температура складів, як наслідок, падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад, нижче приблизно 62 °C, при платоподібному температурному профілі, або (2) точку в часі, коли температура складів падає нижче температури затвердіння при параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, спосіб 3 передбачає, що етап затвердіння починається, коли температура складів досягає температури затвердіння щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або за щонайменше приблизно 75 °C.

Відповідно до ще одного варіанту здійснення (спосіб 4) температуру затвердіння визначають як задану температуру, вимірювану за допомогою термодатчика, такого як дротяна термопара, яка розташована всередині пристрою для затвердіння біля складів, і початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли вимірювана за допомогою термодатчика температура досягає температури затвердіння. Кінцеву точку етапу затвердіння визначають як (1) точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, і вимірювана за допомогою термодатчика температура, як наслідок, падає нижче температури затвердіння на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад, нижче приблизно 62 °C, при платоподібному температурному профілі, або (2) точку в часі, коли вимірювана за допомогою термодатчика температура падає нижче температури затвердіння при параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, етап затвердіння починається, коли вимірювана за допомогою термодатчика температура відповідає температурі в пристрої для затвердіння щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C. Згідно з переважним варіантом здійснення температурний профіль протягом етапу затвердіння демонструє платоподібну форму, при цьому температура затвердіння становить щонайменше приблизно 68 °C, наприклад приблизно 70 °C, і час затвердіння, який вимірюють відповідно до

способу 4, переважно становить в діапазоні від приблизно 15 хвилин до приблизно 2 годин, або приблизно 60 хвилин, або приблизно 90 хвилин.

Якщо затвердіння відбувається в конвекційному пристрої для затвердіння, то час затвердіння може бути виміряний будь-яким з описаних вище способів.

Відповідно до певних варіантів здійснення температуру затвердіння визначають як заданий діапазон температури, наприклад, температуру затвердіння визначають як заданий діапазон температури вхідного повітря або заданий діапазон температури повітря, що виходить. Відповідно до таких варіантів здійснення початкову точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли досягається нижня межа заданого діапазону температури, і кінцеву точку етапу затвердіння визначають як точку в часі, коли припиняють або щонайменше зменшують нагрівання, і температура, як наслідок, падає нижче нижньої межі заданого діапазону температури на більш ніж приблизно 10 °C і/або нижче нижньої межі діапазону температури розм'якшення поліетиленоксиду, наприклад, нижче приблизно 62 °C.

Час затвердіння, тобто, період часу, протягом якого склад піддають температурі затвердіння, який, наприклад, може бути виміряний відповідно до описаних вище способів, становить щонайменше приблизно 1 хвилину або щонайменше приблизно 5 хвилин. Час затвердіння може варіювати від приблизно 1 хвилини до приблизно 24 годин, від приблизно 5 хвилин до приблизно 20 годин, від приблизно 10 хвилин до приблизно 15 годин, від приблизно 15 хвилин до приблизно 10 годин або від приблизно 30 хвилин до приблизно 5 годин залежно від конкретного складу і температури затвердіння. Відповідно до певних варіантів здійснення час затвердіння варіює від приблизно 15 хвилин до приблизно 30 хвилин. Відповідно до додаткових варіантів здійснення, якщо температура затвердіння становить щонайменше приблизно 60 °C, щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C або варіює від приблизно 62 °C до приблизно 85 °C або від приблизно 65 °C до приблизно 85 °C, то час затвердіння переважно становить щонайменше приблизно 15 хвилин, щонайменше приблизно 30 хвилин, щонайменше приблизно 60 хвилин, щонайменше приблизно 75 хвилин, щонайменше приблизно 90 хвилин або щонайменше приблизно 120 хвилин. Відповідно до переважних варіантів здійснення, якщо температура затвердіння становить, наприклад, щонайменше приблизно 62 °C, щонайменше приблизно 68 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 72 °C або щонайменше приблизно 75 °C, або варіює в діапазоні від приблизно 62 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 65 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 68 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 70 °C до приблизно 80 °C або від приблизно 72 °C до приблизно 80 °C, то час затвердіння переважно становить щонайменше приблизно 1 хвилину, щонайменше приблизно 5 хвилин, щонайменше приблизно 10 хвилин, щонайменше приблизно 15 хвилин або щонайменше приблизно 30 хвилин. Відповідно до таких певних варіантів здійснення час затвердіння може бути вибрано найменш тривалим, при цьому все ще з досягненням необхідного результату (наприклад, підвищеної стійкості до розкриття). Наприклад, час затвердіння переважно не перевищує приблизно 5 годин, не перевищує приблизно 3 годин або не перевищує приблизно 2 годин. Переважно, час затвердіння знаходиться в діапазоні від приблизно 1 хвилини до приблизно 5 годин, від приблизно 5 хвилин до приблизно 3 годин, від приблизно 15 хвилин до приблизно 2 годин або від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години. Будь-які комбінації розкритих в цьому документі температур затвердіння і часу затвердіння знаходяться в межах обсягу цього винаходу.

Відповідно до певних варіантів здійснення композицію піддають лише дії температури затвердіння до тих пір, поки присутній поліетиленоксид у складі не досягне своєї температури розм'якшення та/або щонайменше частково розплавиться. Відповідно до таких певних варіантів здійснення час затвердіння може становити менше ніж приблизно 5 хвилин, наприклад, час затвердіння може варіювати від більш 0 хвилин до приблизно 3 годин, від приблизно 1 хвилини до приблизно 2 годин або від приблизно 2 хвилин до приблизно 1 години. Миттєве затвердіння можливо при виборі пристрою для затвердіння, який передбачає миттєве нагрівання поліетиленоксиду у складі щонайменше до його температури розм'якшення так, щоб високомолекулярний поліетиленоксид щонайменше частково розплавився. Такі пристрої для затвердіння являють собою, наприклад, мікрохвильові печі, ультразвукові пристрої, апарати зі світловим випромінюванням, такі як апарати з УФ-випромінюванням, ультрависокочастотні (УВЧ) поля або будь-який інший відомий фахівцям апарат.

Розмір складу може визначати необхідний час затвердіння і температуру затвердіння для досягнення необхідної стійкості до розкриття.

Відповідно до певних варіантів здійснення етап затвердіння призводить до зниження щільності складу, так що щільність затверділого складу нижче, ніж щільність складу до етапу

затвердіння. Переважно, щільність затверділого складу у порівнянні зі щільністю не затверділого складу знижується щонайменше приблизно на 0,5 %. Більш бажано, щільність затверділого складу у порівнянні зі щільністю незатверділого складу знижується щонайменше приблизно на 0,7 %, щонайменше приблизно на 0,8 %, щонайменше приблизно на 1,0 %, щонайменше приблизно на 2,0 % або щонайменше приблизно на 2,5 %.

Відповідно до певних варіантів здійснення твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням піддають затвердженню при температурі щонайменше точки розм'якшення поліетиленоксиду щонайменше за 1 хвилину, щонайменше 5 хвилин або щонайменше 15 хвилин.

Відповідно до інших варіантів здійснення твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням піддають затвердженню при температурі щонайменше точки розм'якшення поліетиленоксиду за період від приблизно 1 хвилини до приблизно 48 годин, від приблизно 5 хвилин до приблизно 24 годин, від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години або приблизно 30 хвилин.

Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням може бути затверділою, наприклад, при температурі щонайменше приблизно 60 °C, щонайменше приблизно 65 °C, щонайменше приблизно 70 °C, щонайменше приблизно 75 °C або при температурі приблизно 72 °C.

Відповідно до альтернативних варіантів здійснення твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням може бути затверділа при температурі від приблизно 60 °C до приблизно 90 °C, від приблизно 62 °C до приблизно 72 °C, від приблизно 65 °C до приблизно 85 °C, від приблизно 70 °C до приблизно 80 °C, від приблизно 75 °C до приблизно 80 °C або від приблизно 70 °C до приблизно 75 °C.

Процедури сплющування

Відповідно до певних варіантів здійснення лікарської форми цього винаходу можуть бути сплюснені фактично без загрози вивільнення активної речовини або порушення цілісності лікарської форми. Сплюсненість описують щодо товщини найменшого діаметра сплющеної форми в порівнянні з товщиною найменшого діаметра несплющеної форми. Це порівняння виражають у % товщини на підставі або (i) товщини найменшого діаметра несплющеної форми, якщо початкова форма не є сферичною, або (ii) товщини діаметра, якщо початкова форма є сферичною. Товщина може бути виміряна за допомогою калібромеру (наприклад, цифрового калібромеру або штангенциркуля з цифровою індикацією). Сила сплющування може бути додана будь-яким можливим способом. З метою тестування лікарських форм відповідно до цього винаходу може бути використаний настільний прес за типом різця (якщо не вказано інше) з тим, щоб отримати задану площину або зменшену товщину. Відповідно до певних варіантів здійснення цього винаходу в результаті сплющування не відбувається руйнування лікарської форми на окремі частини, однак, може відбуватися відколювання і розтріскування країв.

Відповідно до певних варіантів здійснення цього винаходу для сплющування лікарської форми може бути використаний бойок. При такому способі удари бойка можуть бути нанесені вручну за напрямом фактично перпендикулярно до найбільш товстого розміру лікарської форми. Потім сплющення описують таким же способом, як викладено вище.

Відповідно до інших варіантів здійснення сплющування може бути виміряне у зв'язку з тестами на межу міцності або твердість, які описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Chapter 89 « Oral Solid Dosage Forms », pages 1633-1665 із застосуванням апарату Schleuniger. Згідно з таким варіантом здійснення лікарську форму пресують між парю плоских, розташованих паралельно пластин так, щоб прикласти силу фактично перпендикулярно до найбільш товстого розміру лікарської форми, таким чином сплющуючи лікарську форму. Сплющування лікарської форми може бути описане в одиницях виміру % сплющування, виходячи з товщини розміру, до якого застосовується сплющування, до проведення тесту на межу міцності. Межу міцності (або твердість) визначають як силу, при якій розламується тестована лікарська форма. Лікарські форми, які не розламуються, але які деформуються під впливом застосовуваної сили, розглядають як стійкі до розламування при такій конкретній силі.

Додатковим тестом для кількісної оцінки міцності лікарських форм є тест на твердість вдавленням за допомогою текстурного аналізатора, такого як текстурний аналізатор TA-XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Скарсдейл, Нью-Йорк, 10583). Цей спосіб передбачає, що лікарську форму розташовують на верхній частині штатива з нержавіючої сталі з трохи увігнутою поверхнею і пронизують за допомогою щупа, який опускається, текстурного аналізатора, такого як кулястий щуп TA-8A з нержавіючої сталі діаметром 1/8 дюйма. Перед початком вимірювання лікарську форму вирівнюють прямо під щупом так, що щуп, який опускається, буде пронизувати таблетку по осі, тобто в центрі лікарської форми, і так, щоб сила

щуп, який опускається, прикладалася фактично перпендикулярно до діаметра і фактично по одній лінії з товщиною лікарської форми. Спочатку, щуп текстурного аналізатора починає рухатися у напрямку до зразка лікарської форми з дотестовою швидкістю. При контакті щупа з поверхнею лікарської форми і досягненні заданої сили вмикання щуп продовжує свій рух з тестовою швидкістю і проникає в лікарську форму. Для кожної глибини проникнення або відстані щупа вимірюють відповідну силу. При досягненні щупом необхідної максимальної глибини проникнення він змінює напрямок і рухається назад з посттестовою швидкістю, при цьому здійснюючи додаткові виміри. Силу розтріскування визначають як силу першого локального максимуму, який досягається у відповідній діаграмі сила/відстань, і розраховують за допомогою, наприклад, програмного забезпечення для текстурного аналізатора "Texture Expert Exceed, Version 2.64 English".

Термін "стійкий до роздавлювання" визначають в контексті певних варіантів здійснення цього винаходу як такий, що стосується лікарських форм, які можуть бути щонайменше сплюснені за допомогою описаного вище настільного преса без розламування до не більше приблизно 60 % товщини, переважно до не більше ніж приблизно 50 % товщини, більш переважно до не більше ніж приблизно 40 % товщини, ще більш переважно до не більше ніж приблизно 30 % товщини і найбільш переважно до не більше ніж приблизно 20 % товщини, 10 % товщини або 5 % товщини.

Відповідно до певних варіантів здійснення кількість вивільненого через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми активного засобу (наприклад, опіоїдного анальгетика) відхиляється не більше ніж приблизно на 10 % точок, 15 % точок або 20 % точок від вивільненої через 0,5 годин з несплющеної лікарської форми кількості, при вимірюванні за розчинністю *in-vitro* в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.

Відповідно до альтернативних варіантів здійснення тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням може бути сплюснена без розламування, при цьому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 60 % товщини лікарської форми до сплющування, не більше ніж приблизно 50 % товщини лікарської форми до сплющування, що не більш ніж приблизно 40 % товщини лікарської форми до сплющування, не більше ніж приблизно 30 % товщини лікарської форми до сплющування або не більше ніж приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування.

Наступні приклади наведені для допомоги розуміння цього винаходу і не повинні тлумачитися як такі, що специфічно обмежують описаний і заявлений у цьому документі винахід. Такі варіанти цього винаходу, включаючи заміни всіх еквівалентів, які відомі на сьогодні або будуть розроблені пізніше, які будуть перебувати в межах компетенції фахівців в цій галузі техніки, і зміни в складі або незначні зміни в схемі дослідів слід розглядати як такі, що підпадають під обсяг описуваного в цьому документі винаходу.

Приклади

Цей винахід тепер буде більш докладно описано на підставі супутніх прикладів. Слід розуміти, однак, що подальший опис є лише ілюстративним і не повинен розглядатися в будь-якому випадку як обмеження цього винаходу.

Приклад 1

Таблетку масою 400 мг, яка містить 20 мг бітартрата гідрокодону (таблетка А), отримали із застосуванням високомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 303-ММ 7000000), як викладено у таблиці 1 нижче.

Таблиця 1

(таблетка А)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	16	200	8	7,94
Оболонка	4	200	2	10,32
Всього	20	400	10	

Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 7,94 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту, викладену вище в таблиці 1 суміші для ядра, відважили до заданої маси 200 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки А.

Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 10,32 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. 100 мг викладеної в таблиці 1

суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрували в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили додаткові 100 мг суміші для оболонки. Потім матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки А з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки А помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotrack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

Розчинність затверділих таблеток за типом таблетки А потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 2-4 на фігурі 1.

Приклад 2

Таблетку масою 500 мг, яка містить 20 мг бітартрата гідрокодону (таблетка В), отримали із застосуванням високомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 303-ММ 7000000), як викладено у таблиці 2 нижче.

Таблиця 2

(таблетка В)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	16	300	5,3	8,73
Оболонка	4	200	2	11,11
Всього	20	500	4	

Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 8,73 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту викладеної вище в таблиці 2 суміші для ядра відважили до заданої маси 300 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки В.

Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 11,11 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Першу частину 200 мг викладеної в таблиці 2 суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрувати в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили додаткові 200 мг суміші для оболонки. Потім матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки В з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки В помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotrack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

Розчинність затверділих таблеток за типом таблетки В потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеєю США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 1 і 3-4 на фігурі 1.

Приклад 3

Таблетку масою 500 мг, яка містить 20 мг бітартрата гідрокодону (таблетка С), отримали із застосуванням високомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 303-ММ 7000000), як викладено у таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

(таблетка С)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	16	300	5,3	9,53
Оболонка	4	200	2	11,11
Всього	20	500	4	

Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 9,53 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту викладеної вище в таблиці 3 суміші для ядра відважили до заданої маси 300 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки С.

Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 11,11 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Першу частину 200 мг викладеної в таблиці 3 суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрувати в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили решту 200 мг суміші для оболонки. Потім матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки С з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки С помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotpack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

Розчинність затверділих таблеток за типом таблетки С потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 1-2 і 4 на фігурі 1.

Приклад 4

Таблетку масою 475 мг, яка містить 20 мг бітартрату гідрокодону (таблетка D), отримали із застосуванням високомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 303-ММ 7000000), як викладено у таблиці 4 нижче.

Таблиця 4

(таблетка D)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	14	175	8	7,94
Оболонка	6	300	2	11,11
Всього	20	475	4,2	

Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 7,94 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту викладеної в таблиці 4 суміші для ядра відважили до заданої маси 175 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки D.

Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 11,11 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Першу частину 300 мг викладеної в таблиці 4 суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрувати в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили решту 300 мг суміші для оболонки. Потім матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки D з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки D потім помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotpack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

Розчинність затверділих таблеток за типом таблетки D потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 1-3 на фігурі 1.

Приклад 5

Таблетку масою 500 мг, яка містить 120 мг гідрокодону (таблетка E), отримали із застосуванням низькомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 205-ММ 6000000), як викладено у таблиці 5.

Таблиця 5

(таблетка E)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	96	300	32	8,73
Оболонка	24	200	12	11,11
Всього	120	500	24	

Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 8,73 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту викладеної в таблиці 5 суміші для ядра відважили до заданої маси 300 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки Е.

- 5 Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 11,11 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Першу частину 200 мг викладеної в таблиці 5 суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрувати в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили решту 200 мг суміші для оболонки. Матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки Е з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки Е потім помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotpack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

- 15 Розчинність затверділих таблеток за типом таблетки Е потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 5 і 6 на фігурі 2.

Приклад 6

- 20 Таблетку масою 500 мг, яка містить 120 мг гідрокодону (таблетка F), отримали із застосуванням високомолекулярного поліетиленоксиду (ПЕО 303-ММ 7000000), як викладено у таблиці 6 нижче.

Таблиця 6

(таблетка F)

	Гідрокодон (мг)	Загальна маса	% гідрокодону	Розмір інструмента (мм)
Ядро	96	300	32	8,73
Оболонка	24	200	12	11,11
Всього	120	500	24	

- 25 Для отримання ядра однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 8,73 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Порошкоподібну аліквоту викладеної в таблиці 6 суміші для ядра відважили до заданої маси 300 мг, завантажили в прес-форму і спресували з отриманням ядра таблетки F.

- 30 Для отримання оболонки однопозиційний таблетковий прес Manesty типу F 3 оснастили 11,11 мм круглим, стандартним, увігнутим, гладким інструментом. Першу частину 200 мг викладеної в таблиці 6 суміші для оболонки помістили в прес-форму. Отримане як описано вище ядро таблетки вручну відцентрувати в прес-формі (поверх шару порошку) і на верхню частину таблетки в прес-формі помістили решту 200 мг суміші для оболонки. Матеріали вручну спресували поворотом колеса для спресовування з отриманням таблетки F з нанесеним шляхом пресування покриттям.

Кілька отриманих як описано вище таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям за типом таблетки F потім помістили на лоток, який помістили в термокамеру Hotpack, модель 435304, налаштовану на 72 °C на 30 хвилин для затвердіння.

- 40 Розчинність таблеток за типом таблетки F потім протестували в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C. Результати показані стосовно результатів складів із прикладів 5 і 6 на фігурі 2.

Приклади 7-12

- 45 Шість різних таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям (позначених як таблетки G-L), що містять разом або 20 мг бітартрату гідрокодону (таблетки G, H і I), або 120 мг бітартрату гідрокодону (таблетки J, K і L) приготували відповідно до нижчевикладеної таблиці 7 (20 мг) або таблиці 8 (120 мг).

Таблиця 7

(таблетки G, H, I)

20 мг	Склад G	Склад H	Склад I
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Ядро			
Бітарtrat гідрокодону	16	16	16
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	1,09	1,09	1,09
Гідроксипропилцелюлоза, Klucel EXF	1,09	1,09	1,09
ПЕО (MM=600000) POLYOX WSR 205	280,32	280,32	280,32
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5
Проміжний результат	300	300	300
Суше покриття			
Бітарtrat гідрокодону	4	4	4
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	0,27	0,27	0,27
Гідроксипропилцелюлоза, Klucel EXF	0,27	0,27	0,27
ПЕО (MM=7000000) POLYOX WSR 303 FP	393,26	293,81	194,36
Стеарат магнію	2	1,5	1
D&C Yellow № 10, алюмінієвий лак	0,2	0,15	0,1
Проміжний результат	400	300	200
Поверхнєве покриття			
«Опадрай» білий Y-5-18024-A	28	24	20
Всього	728	624	520

Таблиця 8

(таблетки J, K, L)

120 мг	Склад J	Склад K	Склад L
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Ядро			
Бітарtrat гідрокодону	96	96	96
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	6,54	6,54	6,54
Гідроксипропилцелюлоза, Klucel EXF	6,54	6,54	6,54
ПЕО (MM=600000) POLYOX WSR 205	189,42	189,42	189,42
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5
Проміжний результат	300	300	300
Суше покриття			
Бітарtrat гідрокодону	24	24	24
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	1,64	1,64	1,64
Гідроксипропилцелюлоза, Klucel EXF	1,64	1,64	1,64
ПЕО (MM=7000000) POLYOX WSR 303 FP	370,52	271,07	171,62
Стеарат магнію	2	1,5	1
D&C Red № 30, алюмінієвий лак	0,2	0,15	0,1
Проміжний результат	400	300	200
Поверхнєве покриття			
Опадрай рожевий Y-S-1-14518A	28	24	20

(таблетки J, K, L)

120 мг	Склад J	Склад K	Склад L
Компонент	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Ядро			
Бітарtrat гідроксодону	96	96	96
Мікрористалічна целюлоза, Avicel PH 101	6,54	6,54	6,54
Гідроксипропилцелюлоза, Klucel EXF	6,54	6,54	6,54
ПЕО (ММ=600000) POLYOX WSR 205	189,42	189,42	189,42
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5
Проміжний результат	300	300	300
Сухе покриття			
Бітарtrat гідроксодону	24	24	24
Мікрористалічна целюлоза, Avicel PH 101	1,64	1,64	1,64
Всього	728	624	520

Гранулятор з великим зсувними зусиллям (Collette 75 L) заповнили бітартрату гідроксодон, мікрористалічною целюлозою і гідроксипропилцелюлозою. За допомогою мішалки і подрібнювача в суміш додали воду (наприклад, 8-15 %). Вологий гранулят пропустили через сито з великими отворами подрібнювального пристрою Quadro Comil. Просіяний вологий гранулят висушили в сушці з псевдозрідженим шаром Vector VFC-3. Висушений гранулят пропустили через сито з дрібними отворами подрібнювального пристрою Quadro Comil.

У "V»-подібний змішувач 16 Q завантажили ПЕО POLYOX WSR 205 і подрібнений гранулят і перемішали протягом 5 хвилин. Просіяний стеарат магнію додали до суміші і перемішали протягом 1 хвилини з отриманням суміші для ядра.

У "V»-подібний змішувач 16 Q завантажили ПЕО POLYOX WSR 303, алюмінієвий лак D & C Red № 30 і подрібнений гранулят і перемішали протягом 5 хвилин. Просіяний стеарат магнію додали в суміш і перемішали протягом 1 хвилини з отриманням суміші для покриття, яке наноситься сухим способом.

Суміш для ядра і суміш для покриття, яке наноситься сухим способом, спресували в таблетки з нанесеним сухим способом покриттям на пресі DryCota. Суміш для ядра завантажили в живильник з першої сторони і масу ядра довели до цільових 300 мг. Потім суміш для покриття, яке наноситься сухим способом, завантажили в живильник з другої сторони і підсумкову масу таблетки довели до цільової. Після коректування маси почали цикл пресування і запустили прес зі швидкістю, наприклад, 6 об./хв.

Відважили приблизно 10 кг таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям і покрили розпиленням суспензією для покриття опадрай до цільового збільшення маси приблизно на 1,0 % (за масою) в машині для нанесення покриття Compru-Lab з 24-дюймовим перфорованим барабаном. Покриття розпиленням здійснили у такий спосіб. Барабан для таблеток підігріли шляхом встановлення температури вхідного повітря на 55 °C. Після досягнення температури на виході 39 °C почали наносити плівкове покриття при швидкості обертання барабана 12 об./хв. і швидкості розпилення приблизно 44 мл/хв. Нанесення плівкового покриття продовжували до тих пір, поки не досягли цільового 1 % збільшення маси (це було часткове покриття до затвердіння на етапі x, оскільки кінцеве покриття з 4 % збільшенням маси на етапі хii має стати клейким в ході затвердіння).

Частково покритим таблеткам дали можливість затвердіти в машині для нанесення покриття з перфорованим барабаном. Температуру на вході виставили на 85 °C при швидкості обертання барабана приблизно 10 об./хв. Таблеткам дали можливість затвердіти при температурі на виході 72 °C протягом приблизно 30 хвилин.

Після затвердіння таблетки охолодили в обертовому барабані шляхом налаштування температури на вході на 22 °C. Охолодження продовжували до тих пір, поки температура на виході не стала менше 28 °C.

На затверділі таблетки потім нанесли шляхом розпилення суспензію додаткового покриття до досягнення цільового кінцевого збільшення маси 4,0 % (за масою, включаючи попереднє 1 %

покриття) в машині для нанесення покриття з перфорованим барабаном при швидкості обертання барабана 12 об./хв. і швидкості розпилення приблизно 44 мл/хв.

Покриті плівкою таблетки перемістили в тарований барабан, вистелений з поліетиленовим покриттям.

- 5 Результати розчинності (% вивільненої активної речовини з перебігом часу) для таких 20 мг і 120 мг таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям показані нижче на фігурі 3 та в таблицях 9 і 10.

Таблиця 9

Таблиця 10

ИН	НО	СТ	І	ВІ	ВІ	ЛЬ	НЕ	ВІ	ВІ	ЛЬ	НЕ	НО		ИН	НО	СТ	І	ВІ	ВІ	ЛЬ	НЕ	ВІ	ВІ	ЛЬ	НЕ	НО
1					5				6			8		1					5			6			8	
2					8				10			14		2					8			10			15	
4					14				19			28		4					14			20			29	
8					33				43			55		8					35			47			57	
12					56				66			81		12					59			72			82	
18					81				91			106		18					86			100			98	
24					99				102			107		24					102			103			100	

- 10 Як показано за допомогою розчинності у вищенаведених прикладах, факторами, які впливають на розчинність активного засобу з лікарських форм, є масове співвідношення ядро:оболонка і маса таблетки. Крім того, наведені вище дані щодо розчинності демонструють, що склади відповідно до цього винаходу проявляють вивільнення фактично нульового порядку, що розкривається в цьому документі.

- 15 Приклад 13

Зі складами гідрокодону (HYD) із прикладів 7-12 провели рандомізоване, відкрите, перехресне дослідження на здорових дорослих суб'єктах чоловічої і жіночої статі. Дослідження складалося з повторів (спосіб повторення схеми дослідження щоразу з унікальною групою суб'єктів, що проходять курс наперед визначених засобів лікування). Провели такі послідовні наближення:

- Повтор 1:

N=36

Рандо

Рандомізований, з одноразовою дозою, 3 засоби лікування, перехресне дослідження у 3 періоди.

- 25 20 мг HYD, таблетка з повільним вивільненням, прийом натще (таблетка G);

20 мг HYD, таблетка з середньою швидкістю вивільнення, прийом натще (таблетка Н);

20 мг HYD, таблетка з швидким вивільненням, прийом натще (таблетка I).

- Повтор 2:

N=36

30 Рандомізований, з одноразовою дозою, 3 засоби лікування, перехресне дослідження у 3 періоди.

120 мг HYD, таблетка з повільним вивільненням, прийом натще (таблетка J):

120 мг HYD, таблетка з середньою швидкістю вивільнення, прийом натще (таблетка K);

120 мг HYD, таблетка з швидким вивільненням, прийом натще (таблетка L).

- 35 Повтор 3:

N=16

Рандомізований, з одноразовою дозою, 2 засоби лікування, перехресне дослідження в 2 періоди.

120 мг HYD, таблетка з повільним вивільненням, прийом натще (таблетка J):

- 40 120 мг HYD, таблетка з повільним вивільненням, прийом не натще (таблетка J).

Склади ввели кожному перорально з 8 унціями (240 мл) води у вигляді одноразової дози натшесерце або не натшесерце згідно з приписом.

Оскільки це дослідження проводили на здорових людях-суб'єктах, то ввели опіоїдний антагоніст, налтрексону гідрохлорид, для мінімізації пов'язаних з дією опіоїдів побічних ефектів.

- ## 45 Процедури скринінгу

Наступні процедури скринінгу виконали для всіх потенційних суб'єктів під час скринінгового візиту, проведеного за 28 днів до введення першої дози:

- інформаційна згода;
- інформаційна згода на необов'язковий забір зразка для фармакогеномного дослідження;
- 50 - інформаційна згода на необов'язковий забір зразка волосся для дослідження;

- дані маси, зросту, індекс маси тіла (ІМТ) і демографічні дані;
 - оцінка критеріїв включення/виключення;
 - медична карта і історія прийому лікарських препаратів, включаючи супутню лікарську терапію;
- 5 - основні показники стану організму (систолический/діастолічний кров'яний тиск, частота пульсу, частота дихальних рухів, температура в ротовій порожнині) через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи, і SpO₂;
- додаткові основні показники стану організму (систолический/діастолічний кров'яний тиск і частота пульсу) через приблизно 2 хвилини, проведених в положенні стоячи;
- 10 - опитування ЯВСП? ("Як Ваше самопочуття" або HDYF-How Do You Feel) провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;
- профілактичний медогляд;
 - клінічні лабораторні дослідження після щонайменше 4 годин без їжі (включаючи біохімію, загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі);
- 15 - ЕКГ у 12 відведеннях. Інтервал QT з коригуванням Фрідеріція, що не перевищує 450 мс;
- скринінги на гепатит (включаючи поверхневий антиген гепатиту В [HBsAg], антитіло до гепатиту С [антитіло до HCV]);
 - скринінги на алкоголь, котинін і на обрані лікарські засоби, які допускають зловживання;
 - серологічний тест на вагітність, тільки у жінок-суб'єктів; серологічне дослідження на фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), тільки у жінок у постменопаузальний період;
- 20 - серологічний тест на вагітність (тільки у жінок-суб'єктів);
- серологічне дослідження на фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) (тільки у жінок у постменопаузальний період).
- Критерії включення
- 25 В дослідження включили суб'єктів, які відповідали таким критеріям:
- надали письмову інформаційну згоду;
 - чоловіки і жінки віком 18-50 років, включно;
 - маса тіла в діапазоні від 50 до 100 кг (110-220 фунтів) і ІМТ 18-34 (кг/м²), включно;
 - здорові і без виявлених значних відхилень, які визначили за медичною картою, об'єктивним
- 30 обстеженням, основними показниками стану організму та ЕКГ;
- здатні до дітородіння жінки повинні були застосовувати відповідний і надійний спосіб контрацепції (тобто, бар'єр за допомогою додаткової сперміцидної піни або желе, внутрішньоматковий пристрій, гормональну контрацепцію). Жінки, які перебувають у постменопаузальному періоді, повинні були перебувати в ньому ≥ 1 року і мати підвищений
- 35 рівень ФСГ у сироватці;
- згодні харчуватися їжею, яка поставляється протягом дослідження;
 - зможуть утримуватися від інтенсивного фізичного навантаження протягом всього дослідження. Суб'єкти не почнуть нову програму фізичної підготовки і не будуть задіяні в будь-якому надмірно інтенсивному фізичному навантаженні.
- 40 Критерії виключення
- За наступними критеріями виключили потенційних суб'єктів з дослідження:
- вагітні (з позитивним тестом на людський бета-хоріонічний гонадотропін) або жінки-годувальниці;
 - поточне або недавнє (в межах 5 років) зловживання лікарськими засобами або алкоголем
- 45 за даними медичної карти;
- дані з медичної карти або будь-який поточний стан, які можуть перешкоджати всмоктуванню, диспергуванню, метаболізму або виведенню лікарського засобу;
 - застосування опіоїдвмісного лікарського препарату за останні 30 днів, що передують початковій дозі в цьому дослідженні;
- 50 - відома з медичної карти чутливість до гідрокодону, налтрексону або спорідненим сполукам;
- будь-які взяті з медичної карти дані про часту нудоту або блювоту, незалежно від етіології;
 - будь-які взяті з медичної карти дані про пароксизми або черепно-мозкові травми з ускладненнями;
- 55 - участь у клінічному дослідженні лікарського засобу протягом 30 днів, що передують початковій дозі в цьому дослідженні;
- будь-яке серйозне захворювання протягом 30 днів, що передують початковій дозі цього дослідження;

- застосування будь-якого лікарського препарату, включаючи гормональну терапію щитовидної залози (гормональна контрацепція допускається), вітаміни, рослинні та/або мінеральні харчові добавки, протягом 7 днів, що передують початковій дозі;

- аномальний стан серця, включаючи будь-який з таких:

5 - корегований інтервал QT \geq 450 мс (розрахований із застосуванням корекції за формулою Фрідерічіа) в момент проведення скринінгу;

- корегований інтервал QT \geq 480 мс (розрахований із застосуванням корекції за формулою Фрідерічіа) протягом періоду лікування;

10 - відмова утримуватися від їжі 10 годин до і 4 години після введення досліджуваного лікарського засобу та повна відмова від кофеїнвмісних або ксантинвмісних напоїв протягом кожного періоду обмеження;

- відмова утримуватися від вживання алкогольних напоїв за 48 годин до початкового введення досліджуваного лікарського засобу (день 1) і в будь-який час до закінчення пов'язаних з дослідженням відвідувань;

15 - дані з медичної карти про куріння або вживання нікотинвмісних продуктів за 45 днів до введення досліджуваного лікарського засобу або позитивний аналіз сечі на котинін;

- донорська кров або продукти крові, здані в межах 60 днів до введення досліджуваного лікарського засобу або в будь-який час протягом дослідження і протягом 30 днів після завершення дослідження, за винятком тих, що вимагаються цим протоколом;

20 - здавали донорську плазму в межах 14 днів до введення досліджуваного лікарського засобу або в будь-який час протягом дослідження, за винятком тих, що вимагаються цим протоколом;

- позитивні результати аналізу сечі з метою виявлення наркотиків або алкоголю;

- позитивні результати на HBsAg, антитіло до HCV;

- позитивний тест з навантаженням налоксоном HCl;

25 - наявність синдрому Жильбера або будь-яких відомих аномалій з боку печінки і жовчовивідних шляхів;

- недостатня кількість волосся на волосистій частині шкіри голови для надання відповідного зразка, тільки для необов'язкової частини забору зразків волосся для дослідження;

30 - на думку дослідника суб'єкт є невідповідним з причини (причин), спеціально не викладених у критеріях виключення.

Суб'єкти, що задовольняють всім критеріям включення і не відповідають критеріям виключення, були рандомізовані для дослідження.

35 Під час скринінгу кожному суб'єкту надали унікальний номер суб'єкта. Присвоєння номерів суб'єктів провели за висхідним порядком без пропуску будь-яких номерів. Номери суб'єктів використовувалися для всієї документації досліджень.

Процедура реєстрації

40 Тільки в день 1 періоду 1 суб'єктів запросили в дослідне відділення і піддали тесту з навантаженням налоксоном HCl. Результати тесту у суб'єктів повинні були бути негативними для продовження участі в дослідженні. До і відразу після налоксона HCl виміряли основні показники стану організму і SpO₂.

Для всіх суб'єктів при реєстрації на кожен період також провели такі процедури:

- перевірка критеріїв включення/виключення, включаючи перевірку бажання

дотримуватися критеріїв щодо обмеження споживання кофеїну і ксантину;

45 - основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи) і SpO₂;

- опитування ЯВСП? ("Як Ваше самопочуття" або HDYF-How Do You Feel)

провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;

- клінічні лабораторні аналізи (тільки день 1, періоду 1) (включаючи біохімію

50 (щонайменше 4 години без їжі), загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі) провели після вимірів основних показників стану організму і SpO₂;

- скринінг на алкоголь (за допомогою аналізу на алкоголь в сечі або крові або за допомогою алкогольно-респіраторної трубки), котинін і вибрані лікарські засоби, які допускають зловживання (за допомогою аналізу сечі);

- тест сечі на вагітність (для всіх жінок-суб'єктів);

55 - відстеження і реєстрація супутніх лікарських препаратів;

- відстеження і реєстрація побічних властивостей (далі - ПВ; англ. AE:Adverse Events/Effects).

60 У суб'єктів для продовження прийняття участі в дослідженні результати скринінгу на вживання наркотиків (включаючи алкоголь і котинін) повинні були бути доступні і негативними до введення дози. Крім того, тривале дотримання режиму прийому супутніх лікарських

препаратів та інші обмеження перевіряли при реєстрації і протягом усього дослідження у відповідних першоджерелах.

Процедури періоду лікування

Засоби лікування, що підлягають дослідженню, заздалегідь визначили для кожного повтору.

5 У повторі в міру того, як ставали доступні дані, серед груп виключали засоби лікування. Виключені засоби лікування замінили повторами засобів лікування, що залишилися.

- Перед першою дозою в періоді 1 суб'єктів рандомізували щодо послідовності лікування.

10 - Суб'єкти отримали таблетки налтрексону HCl (50 мг) з 240 мл води за 12 год. до прийому дози досліджуваного лікарського засобу.

- Перед введенням досліджуваного лікарського засобу (за винятком періоду 1) суб'єкти пройшли хімічний (щонайменше 4 години без їжі), загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі.

15 - Суб'єктам ввели досліджуваний лікарський засіб з 240 мл води, таким чином: Для лікування натщесерце:

Після 10-годинного утримання від їжі з вечора суб'єктам ввели досліджуваний лікарський препарат з 240 мл води. Суб'єкти, які отримали ліки натщесерце, продовжували утримуватися від їжі протягом 4 годин після прийому дози.

Для засобів лікування не натщесерце:

20 Після 10-годинного утримання від їжі з вечора суб'єктів нагодували стандартною їжею (сніданком з високим вмістом жирів, схваленим FDA) за 30 хвилин до введення досліджуваного лікарського засобу з 240 мл води. Їжу не давали протягом щонайменше 4 годин після отримання дози. Суб'єктам дуже ясно роз'яснили, що вся їжа повинна бути поглинута в визначені часові рамки.

25 Суб'єкти перебували в положенні стоячи або сидячи прямо під час прийому своєї дози досліджуваного лікарського засобу.

Голодування не було необхідним протягом днів дослідження без прийому дози.

- Суб'єкти отримали таблетки з 50 мг налтрексону HCl з 240 мл води в момент часу

- 12, 0, 12, 24 і 36 годин стосовно кожного прийому дози досліджуваного лікарського засобу.

30 - Суб'єкти, які отримали дози гідрокодону 60 мг або більше, безперервно відстежували щодо SpO_2 , починаючи з моменту до прийому дози і продовжуючи протягом 24 годин після прийому дози.

35 - Основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи) і SpO_2 отримали перед прийомом дози і через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 і 72 години після прийому дози протягом кожного періоду.

- Опитування ЯВСП? ("Як Ваше самопочуття « або HDYF-How Do You Feel) провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму.

- Суб'єкти пройшли біохімічний (без їжі щонайменше 4 години), загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі через 24 години після прийому дози.

40 - Крім того, кожному суб'єкту провели ЕКГ у 12 відведеннях перед прийомом дози і приблизно через 12, 24 і 48 годин після прийому дози. Якщо інтервал QT з коригуванням Фрідеріція перевищував 480 мс, то суб'єкт вибував з причини несприятливого впливу.

45 - Для кожного суб'єкта отримали зразки крові для визначення концентрацій гідрокодону в плазмі перед прийомом дози і через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36, 48 і 72 години після прийому дози протягом кожного періоду.

- Суб'єктів обмежили у відділенні з моменту реєстрації до моменту у відділенні "за день до прийому дози" до тих пір, поки не були завершені їх 48-годинні процедури. Суб'єкти повернулися у відділення для 72-годинних процедур.

- В ході дослідження реєстрували ПБ і супутні лікарські препарати.

50 Крім того, суб'єктів поінформували, що дуже важливо про будь-які/усі випадки блювоти негайно повідомляти персоналу, який проводить дослідження, і що ця інформація є ключовою для відповідного проведення дослідження та його результатів. Суб'єктів поінформували, що вони не будуть покарані будь-яким чином у зв'язку з повідомленням про випадки блювоти. Персонал, який проводить дослідження, проінструктували ретельно документувати будь-які/усі

55 випадки блювоти.

Процедури завершення дослідження

Для всіх суб'єктів у кінці дослідження (завершення дослідження), через 7-10 днів після отримання ними останньої дози досліджуваного лікарського засобу або після раннього переривання дослідження, провели такі процедури в дослідницькому центрі:

60 - оцінка супутнього лікарського препарату;

- основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидючи) і SpO_2 ;

- опитування ЯВСП? провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;

5 - об'єктивне обстеження;

- ЕКГ у 12 відведеннях;

- клінічні лабораторні аналізи (включаючи біохімію [щонайменше 4 години без їжі], загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі);

- оцінки ПВ;

10 - серологічний тест на вагітність (тільки для жінок-суб'єктів).

Попередні результати викладені на фігурах 4-6 і у наведеній нижче таблиці 13:

Таблица 13

Короткий опис попередніх фармакокінетичних параметрів гідрокодону в плазмі

Параметр	Статистика	Повтор 1: Повтор 2: Повтор 3:			Повільна (J)	Середня (K)	Швидка (L)	Повільна (J)	Повільна (J) Не
		Гідрокод он	Гідрокод он	Гідрокод он					
		20 мг	120 мг	120 мг					
		Повільна (G)	Середня (год.)	Швидка (I)					
(одиниця)		Натще (N=36)	Натще (N=36)	Натще (N=36)	Натще (N=36)	Натще (N=36)	Натще (N=36)	Натще (N=14)	Натще (N=16)
AUC _t (нг*год./мл)	СЕРЕД								
	НС	302	323	330	2028	2074	2048	1921	2025
	Ст. відкл.	138	101	90	439	440	514	369	420
	МІН.	43	95	78	1315	1043	430	1417	1135
	МАКС.	619	557	499	2911	2869	2917	2586	2716
AUC _{inf} (нг*год./мл)	СЕРЕД								
	НС	312	326	329	2037	2083	2055	1933	2032
	Ст. відкл.	142	102	90	442	443	516	374	420
	МІН.	44	97	83	1320	1046	430	1427	1136
	Макс.	623	564	507	2935	2908	2924	2594	2717
C _{макс.} (нг/мл)	СЕРЕД								
	НС	15.0	17.4	20.9	119	138	142	110	166
	Ст. відкл.	6,4	5,8	7,2	35,8	35,3	39,3	30	34,2
	МІН.	4,3	7,5	7,7	55,2	76,7	35,6	67	96,2
	Макс.	30,7	31,3	39,0	227	241	239	162	240
T _{макс.} (год.)	СЕРЕД								
	НС	15,2	13,7	11,4	15,4	12,7	10,7	15	12,0
	Ст. відкл.	4,7	2,6	3,5	2,9	1,7	2,0	3	1,0
	МІН.	5	8	6	10	10	6	12	10
	Медиана	14	14	12	14	12	10	14	12
	Макс.	24	18	24	24	18	14	24	14

Продовження таблиці 13

T _{1/2} (год.)	СЕРЕД								
	НС	8,3	7,6	9,0	7,1	7,6	7,1	7,7	7,8
	Ст.								
	відкл.	3,1	2,9	4,9	2,4	3,3	2,5	2,4	4,6
	МІН.	4,1	4,5	4,4	4,5	4,2	4,1	4,0	3,8
	Макс.	15,3	17,3	25,2	16,0	17,9	13,4	12,4	21,4
T _{лаз} (год.)	СЕРЕД								
	НС	0,15	0,11	0,13	0,06	0,03	0,01	0,03	0,06
	Ст.								
	відкл.	0,23	0,21	0,22	0,16	0,12	0,09	0,13	0,17
	МІН.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Макс.	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
C ₂₄ /C _{макс.}	СЕРЕД								
	НС	0,57	0,45	0,30	0,52	0,32	0,23	Н/Д	Н/Д
	Ст.								
	відкл.	0,28	0,20	0,18	0,21	0,15	0,10	Н/Д	Н/Д
	МІН.	0,03	0,10	0,06	0,17	0,11	0,07	Н/Д	Н/Д
	Макс.	1,00	0,84	1,00	1,00	0,74	0,48	Н/Д	Н/Д

Приклади 14-20

Сім різних таблеток з нанесеним пресуванням покриттям (позначених таблетками М-S), що містять разом 20, 30, 40, 60, 80, 100 або 120 мг бітартрата гідрокодону, відповідно, отримали згідно з наведеними нижче таблицями 14 (таблетки М, N, O, P) і 15 (таблетки Q, R, S).

Таблиця 14

(таблетки М, N, O, P)

Компонент	Склад М (20 мг)	Склад N (30 мг)	Склад O (40 мг)	Склад P (60 мг)
	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка	мг/таблетка
Ядро				
Бітарtrat гідрокодону	16,000	24,000	32,000	48,000
Мікрокристалічна целюлоза, Avisel PH 101	1,091	1,636	2,182	3,273
Гідроксипропілцелюлоза, Klucel EXF	1,091	1,636	2,182	3,273
Очищена вода				
ПЕО (MM=600000) POLYOX WSR 205 FP	279,918	270,827	261,736	243,555
Стеарат магнію	1,500	1,500	1,500	1,500
FD&C Yellow № 6, алюмінієвий лак	0,400	0,400	0,400	0,400
Проміжний результат	300	300	300	300
Сухе покриття				
Бітарtrat гідрокодону	4,000	6,000	8,000	12,000
Мікрокристалічна целюлоза, Avisel PH 101	0,273	0,409	0,545	0,818
Гідроксипропілцелюлоза, Klucel EXF	0,273	0,409	0,545	0,818
Очищена вода				

Продовження таблиці 14

ПЕО (ММ=7,000,000)				
POLYOX WSR 303 FP	393,455	391,182	388,909	384,364
Стеарат магнію	2,000	2,000	2,000	2,000
Проміжний результат	400	400	400	400
Поверхнєве покриття				
Опадрай прозорий 85F19250	14	14	14	14
Опадрай зелений 85F110049	21			
Опадрай жовтий 85F120034		21		
Опадрай сірий 85F175009			21	
Опадрай бежевий 85F170015				21
Опадрай рожевий 85F140044				
Опадрай блакитний 85F105039				
Опадрай білий 85F18422				
Всього	735	735	735	735

Таблиця 15

(таблетки Q, R, S)

Компонент	Склад Q (80 мг) мг/таблетка	Склад R (100 мг) мг/таблетка	Склад S (120 мг) мг/таблетка
Ядро			
Бітартрат гідрокодону	64,000	80,000	96,000
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	4,364	5,455	6,545
Гідроксипропілцелюлоза, Klucel EXF	4,364	5,455	6,545
Очищена вода			
ПЕО (ММ=600000) POLYOX WSR 205 FP	225,373	207,191	189,009
Стеарат магнію	1,500	1,500	1,500
FD&C Yellow № 6, алюмінієвий лак	0,400	0,400	0,400
Проміжний результат	300	300	300
Сухе покриття			
Бітартрат гідрокодону	16,000	20,000	24,000
Мікрокристалічна целюлоза, Avicel PH 101	1,091	1,364	1,636
Гідроксипропілцелюлоза, Klucel EXF	1,091	1,364	1,636
Очищена вода			
ПЕО (ММ=7000000) POLYOX WSR 303 FP	379,818	375,273	370,727
Стеарат магнію	2,000	2,000	2,000
Проміжний результат	400	400	400
Поверхнєве покриття			
Опадрай прозорий 85F19250	14	14	14
Опадрай зелений 85F110049			
Опадрай жовтий 85F120034			
Опадрай сірий 85F175009			
Опадрай бежевий 85F170015			
Опадрай рожевий 85F140044	21		
Опадрай блакитний 85F105039		21	
Опадрай білий 85F18422			21
Всього	735	735	735

Мішалку з великими зсувними зусиллями заповнили бітартратом гідрокодону, мікрокристалічною целюлозою і гідроксипропілцелюлозою.

5 Суміш, отриману в результаті сухого змішування, змішували протягом однієї (1) хвилини при низькій швидкості і вимкненим подрібнювачем, потім перемішали на високій швидкості при включеному подрібнювачі. До суміші додавали воду до тих пір, поки не було додано необхідну кількість води, отримуючи вологий гранулят.

Потім вологий гранулят пропустили через млинок з ситом для усунення грудок і перемістили в сушку з псевдозрідженням шаром для просушування.

10 Суху суміш потім пропускали через сито з дрібними чарунками до тих пір, поки не досягли цільового діапазону розміру часток ($< 1,0\%$).

Потім сухий просіяний гранулят пропустили через млинок з ситом і зібрали гранулят з активною речовиною в контейнери з нержавіючої сталі. V-подібний змішувач заповнили приблизно половиною поліетиленоксиду (POLYOX WSR-205); відповідною кількістю грануляту з активною речовиною (скоригованими під аналіз), алюмінієвим лаком і поліетиленоксидом (POLYOX WSR-205), що залишився, і суміш перемішували протягом 10 хвилин.

V-подібний змішувач потім заповнили стеаратом магнію, і суміш перемішували протягом 2 хвилин, і вивантажили в барабани з нержавіючої сталі.

20 V-подібний змішувач заповнили приблизно половиною поліетиленоксиду (POLYOX WSR-303), відповідною кількістю грануляту з активною речовиною (скоригованими під аналіз) і поліетиленоксидом (POLYOX WSR-303), що залишився, і суміш перемішували протягом 10 хвилин.

V-подібний змішувач потім заповнили стеаратом магнію і суміш перемішували протягом 2 хвилин і вивантажили в барабани з нержавіючої сталі.

25 Ліву сторону преса оснастили 8,75 мм круглим, увігнутим, плоским інструментом, а праву сторону преса - 12 мм круглим, увігнутим, плоским інструментом зі скошеним краєм.

Потім у живильник з лівого боку (самопливна система подачі) завантажили суміш для ядра (забарвлену) для початку пресування ядра.

Масу ядра довели до цільової маси (300 мг, $\pm 5\%$).

30 Потім у живильник з правого боку (самопливна система подачі) завантажили суміш для нанесення покриття сухим способом (від білої до білуватої) для початку пресування таблетки.

Початкову засипку сумішшю для нанесення покриття сухим способом і подальшу засипку сумішшю для нанесення покриття сухим способом відкоригували після розміщення ядра до цільової підсумкової маси таблетки 700 мг (300 мг ядро + 400 мг покриття, яке наноситься сухим способом).

Для отримання кольорової дисперсії з опадрай (цільові 20 % твердих речовин) бак для змішування завантажили відповідною кількістю очищеної води, швидкість змішувача відрегулювали до появи виру. Кольоровий порошок опадрай додали в бак за період 2-5 хвилини і перемішували до тих пір, поки не отримали однорідну дисперсію (мінімум 1 годину).

40 Для отримання прозорої дисперсії опадрай (цільові 7,5 % твердих частинок) окремий бак для змішування завантажили відповідною кількістю очищеної води та швидкість змішувача відрегулювали до появи виру. Прозорий порошок опадрай додали в бак за період 2-5 хвилини (цільові 3 хвилини) і перемішували до тих пір, поки не отримали однорідну дисперсію (мінімум 1 годину).

45 Таблетки з нанесеним шляхом пресування покриттям потім перенесли в перфорований барабан для нанесення покриття і нанесли плівкове покриття кольорової дисперсії опадрай до цільового збільшення маси 0,7 %-1,5 %.

Підвищили температуру нагрівання і піддавали затвердінню таблетки до цільової температури на виході 72 °C протягом приблизно 30 хвилин, потім охолодили.

50 Продовжили нанесення покриття на таблетки з кольоровою дисперсією опадрай до цільового збільшення маси 3 %, включаючи збільшення маси від попереднього покриття.

Потім на таблетки нанесли плівкове покриття прозорої дисперсії опадрай до кінцевого цільового збільшення маси 5 %.

55 Результати розчинності (% вивільненої активної речовини з перебігом часу) для таких 20 мг, 30 мг, 40 мг, 60 мг, 80 мг, 100 мг і 120 мг таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям представлені нижче в таблиці 16.

Таблиця 16

Результати розчинності 20, 40, 60, 80, 120 мг таблеток з нанесеним шляхом пресування покриттям (ВШС, n=12)

Час розчинення (год.)	20 мг, % вивільненої активної речовини	40 мг, % вивільненої активної речовини	60 мг, % вивільненої активної речовини	80 мг, % вивільненої активної речовини	120 мг, % вивільненої активної речовини
1	4	4	4	5	4
2	7	7	7	7	7
4	13	13	13	13	14
6	21	21	21	21	22
8	31	32	32	31	32
10	42	43	44	43	45
12	53	55	55	55	57
14	62	65	66	65	68
16	71	74	75	74	77
18	79	82	83	83	86
20	87	91	92	91	93
22	95	99	98	98	99
24	99	102	102	101	101

Приклад 21

- 5 Зі складами гідрокодону (ГІД) із прикладів 14-20 провели рандомізоване, відкрите, з одноразовою дозою, 5-ма засобами лікування, перехресне дослідження у 4 періоди за схемою неповноблокового експерименту на здорових дорослих суб'єктах чоловічої і жіночої статі. Дослідження складалося з максимум 5 засобів лікування, що охоплюють 4 періоди.

Дозування таблетки ГІД або досліджувані дози являли собою:

- 10 1х таблетка з 20 мг ГІД;
1х таблетка з 40 мг ГІД;
1х таблетка з 60 мг ГІД;
1х таблетка з 80 мг ГІД;
1х таблетка з 120 мг ГІД.

- 15 Засоби лікування ввели кожному перорально з 8 унціями (240 мл) води у вигляді одноразової дози натщесерце.

Оскільки це дослідження проводили на здорових людях-суб'єктах, то ввели опіоїдний антагоніст налтрексону гідрохлорид для мінімізації пов'язаних з дією опіоїдів побічних ефектів.

Відбір суб'єктів

Процедури скринінгу

- 20 Наступні процедури скринінгу виконали для всіх потенційних суб'єктів під час скринінгового візиту, проведеного за 28 днів до введення першої дози:

- інформаційна згода;
- інформаційна згода на необов'язковий забір зразка для фармакогеномного дослідження;
- інформаційна згода на необов'язковий забір зразка волосся для дослідження;
- 25 - дані маси, зросту, індекс маси тіла (ІМТ) і демографічні дані;
- оцінка критеріїв включення/виключення;
- медична карта і історія прийому лікарських препаратів, включаючи супутню лікарську терапію;
- основні показники стану організму (систолический/діастолічний кров'яний тиск, частота пульсу, частота дихальних рухів, температура в ротовій порожнині) через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи, і SpO₂;
- 30 - додаткові основні показники стану організму (систолический/діастолічний кров'яний тиск і частота пульсу) через приблизно 2 хвилини, проведених в положенні стоячи;
- опитування ЯВСП? провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;
- 35 - профілактичний медогляд;
- клінічні лабораторні дослідження після щонайменше 4 годин без їжі (включаючи біохімію, загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі);

- ЕКГ у 12 відведеннях. Інтервал QT з коригуванням Фрідеріція, що не перевищує 450 мс;
- скринінги на гепатит (включаючи поверхневий антиген гепатиту В [HBsAg], антитіло до гепатиту С [антитіло до HCV]);
- скринінги на алкоголь, котинін і на обрані лікарські засоби, що допускають зловживання;
- 5 - серологічний тест на вагітність, тільки у жінок-суб'єктів;
- серологічне дослідження на фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), тільки у жінок в постменопаузальний період;
- серологічний тест на вагітність (тільки у жінок-суб'єктів);
- 10 - серологічне дослідження на фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) (тільки у жінок в постменопаузальний період).
- Критерії включення
- У дослідження включили суб'єктів, які відповідали таким критеріям:
- надали письмову інформаційну згоду;
- чоловіки і жінки віком 18-50 років, включно;
- 15 - згодні харчуватися їжею, що поставляється протягом дослідження;
- маса тіла в діапазоні від 50 до 100 кг (110-220 фунтів) і ІМТ 18-34 (кг/м²), включно;
- погодились утриматися від інтенсивного фізичного навантаження протягом всього дослідження. Суб'єкти не почнуть нову програму фізичної підготовки і не будуть задіяні в будь-якому надмірно інтенсивному фізичному навантаженні;
- 20 - здорові і без виявлених значних відхилень, які визначили за медичною картою, об'єктивним обстеженням, основними показниками стану організму та ЕКГ;
- здатні до дітородіння жінки повинні були застосовувати відповідний і надійний спосіб контрацепції (тобто, бар'єр за допомогою додаткової сперміцидної піни або желе, внутрішньоматковий пристрій, гормональну контрацепцію). Жінки, які перебувають у
- 25 постменопаузальному періоді повинні були перебувати в ньому ≥ 1 року і мати підвищений рівень ФСГ в сироватці.
- Критерії виключення
- За такими критеріями виключили потенційних суб'єктів з дослідження:
- вагітні (з позитивним тестом на людський бета-хоріонічний гонадотропін) або
- 30 жінки-годувальниці;
- поточне або недавнє (в межах 5 років) зловживання лікарськими засобами або алкоголем за даними медичної карти;
- дані з медичної карти або будь-який поточний стан, які можуть перешкоджати всмоктуванню, диспергуванню, метаболізму або виведенню лікарського засобу;
- 35 застосування опіоїдвмісного лікарського препарату за останні 30 днів, що передують початковій дозі в цьому дослідженні;
- відома з медичної карти чутливість до гідрокодону, налтрексону або спорідненої сполуки;
- будь-які взяті з медичної карти дані про часту нудоту або блювоту, незалежно від етіології;
- будь-які взяті з медичної карти дані про пароксизми або черепно-мозкові травми з розвитком
- 40 ПВ;
- участь у клінічному дослідженні лікарського засобу протягом 30 днів, що передують початковій дозі в цьому дослідженні;
- будь-яке серйозне захворювання протягом 30 днів, що передують початковій дозі цього дослідження;
- 45 застосування будь-якого лікарського препарату, включаючи гормональну терапію щитовидної залози (гормональна контрацепція допускається), вітаміни, рослинні та/або мінеральні харчові добавки, протягом 7 днів, що передують початковій дозі;
- будь-які особисті чи сімейні дані з медичної карти про пролонгований інтервал QT або порушення серцевого ритму.
- 50 аномальний стан серця, включаючи будь-який з таких:
- корегований інтервал QT ≥ 450 мс (розрахований із застосуванням корекції за формулою Фрідеріція) при скринінгу;
- корегований інтервал QT ≥ 480 мс (розрахований із застосуванням корекції за формулою Фрідеріція) протягом періоду лікування;
- 55 відмова утримуватися від їжі 10 годин до і 4 години після введення досліджуваного лікарського засобу та повна відмова від кофеїнвмісних або ксантинвмісних напоїв протягом кожного періоду обмеження;
- відмова утримуватися від вживання алкогольних напоїв 48 годин до початкового введення досліджуваного лікарського засобу (день 1) і в будь-який час до закінчення пов'язаних з
- 60 дослідженням відвідувань;

донорська кров або продукти крові, здані в межах 60 днів до введення досліджуваного лікарського засобу або в будь-який час протягом дослідження і протягом 30 днів після завершення дослідження, за винятком тих, що вимагаються цим протоколом;

- дані з медичної карти про куріння або вживання нікотинвмісних продуктів за 45 днів до введення досліджуваного лікарського засобу або позитивний аналіз сечі на котинін;
- позитивні результати аналізу сечі з метою виявлення наркотиків або алкоголю;
- позитивні результати на HBsAg, антитіло до HCV;
- позитивний тест з навантаженням налоксоном HCl;
- наявність синдрому Жильбера або будь-яких відомих аномалій з боку печінки і жовчовивідних шляхів;
- на думку дослідника суб'єкт є невідповідним з причини (причин), спеціально не викладених в критеріях виключення.

Суб'єкти, що задовольняють всім критеріям включення і не мають критеріїв виключення, були рандомізовані для дослідження.

- Під час скринінгу кожному суб'єкту привласнили унікальний номер суб'єкта. Присвоєння номерів суб'єктів провели за висхідним порядком без пропуску будь-яких номерів. Нумери суб'єктів використовувалися для всієї документації досліджень.

Процедура реєстрації

- Тільки в день 1 періоду 1 суб'єктів запросили в дослідне відділення і піддали тесту з навантаженням налоксоном HCl. Результати тесту у суб'єктів повинні були бути негативними для продовження участі в дослідженні. До і відразу після налоксону HCl виміряли основні показники стану організму і SpO₂.

Для всіх суб'єктів при реєстрації на кожен період також провели такі процедури:

- перевірка критеріїв включення/виключення, включаючи перевірку бажання дотримуватися критеріїв щодо обмеження споживання кофеїну і ксантину;
- основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи) і SpO₂;
- опитування ЯВСП? ("Як Ваше самопочуття" або HDYF-How Do You Feel) провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;
- клінічні лабораторні аналізи (тільки день 1, періоду 1) (включаючи біохімію (щонайменше 4 години без їжі), загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі) провели після вимірів основних показників стану організму і SpO₂;
- скринінг на алкоголь (за допомогою аналізу на алкоголь в сечі або крові або за допомогою алкогольно-респіраторної трубки), котинін і вибрані лікарські засоби, які допускають зловживання (за допомогою аналізу сечі);
- тест сечі на вагітність (для всіх жінок-суб'єктів);
- відстеження і реєстрація супутніх лікарських препаратів;
- визначення та реєстрація несприятливої реакції на застосування препарату.

- У суб'єктів для продовження прийняття участі в дослідженні результати скринінгу на вживання наркотиків (включаючи алкоголь і котинін) повинні були бути доступні і негативні до введення дози. Крім того, тривале дотримання режиму прийому супутніх лікарських препаратів та інші обмеження перевіряли при реєстрації і протягом усього дослідження у відповідних першоджерелах.

Процедури періоду лікування

- Засоби лікування, які підлягають дослідженню, заздалегідь визначили для кожного повтору. У повторі в міру того, як ставали доступними дані, серед груп виключали засоби лікування. Виключені засоби лікування замінили повторами засобів лікування, які залишилися.

- Перед першою дозою в періоді 1 суб'єктів рандомізували щодо послідовності лікування.

- Суб'єкти отримали таблетки налтрексону HCl (50 мг) з 240 мл води за 12 год. до прийому дози досліджуваного лікарського засобу.
- Суб'єктам ввели досліджуваний лікарський препарат з 240 мл води після 10-годинного утримання від їжі з вечора. Суб'єкти продовжували утримуватися від їжі протягом 4 годин після прийому дози.

- Суб'єкти знаходилися в положенні стоячи або сидячи прямо під час прийому своєї дози досліджуваного лікарського засобу.

Голодування не було необхідним протягом днів дослідження без прийому дози.

- Суб'єкти отримали таблетки з 50 мг налтрексону HCl з 240 мл води в момент часу -12, 0, 12, 24 і 36 годин стосовно кожного прийому дози досліджуваного лікарського засобу.
- Суб'єкти, які отримали дози гідрокодону 60 мг або більше, безперервно

відстежували щодо SpO_2 , починаючи з моменту до прийому дози і продовжуючи протягом 24 годин після прийому дози.

- Основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи) і SpO_2 отримали перед прийомом дози і через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 і 72 години після прийому дози протягом кожного періоду.
 - Опитування ЯВСП? ("Як Ваше самопочуття" або HDYF-How Do You Feel) провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму.
 - Для кожного суб'єкта провели ЕКГ у 12 відведеннях перед прийомом дози і приблизно через 12, 24 і 48 годин після прийому дози.
 - Для кожного суб'єкта отримали зразки крові для визначення концентрацій гідрокодону в плазмі перед прийомом дози і через 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18 24, 36, 48 і 72 години після прийому дози протягом кожного періоду.
 - Суб'єктів обмежили у відділенні з моменту реєстрації до моменту у відділенні "за день до прийому дози" до тих пір, поки не були завершені їх 72-годинні процедури.
 - У ході дослідження реєстрували ПВ і супутні лікарські препарати.
- Крім того, суб'єктів поінформували, що дуже важливо про будь-які/усі випадки блювоти негайно повідомляти персонал, який проводить дослідження, і що ця інформація є ключовою для відповідного проведення дослідження та його результатів. Суб'єктів поінформували, що вони не будуть покарані будь-яким чином у зв'язку з повідомленням про випадки блювоти. Персонал, який проводить дослідження, проінструктували ретельно документувати будь-які/всі випадки блювоти.
- Процедури завершення дослідження
- Для всіх суб'єктів у кінці дослідження (завершення дослідження), через 7-10 днів після отримання ними останньої дози досліджуваного лікарського засобу або після раннього переривання дослідження, провели такі процедури в дослідницькому центрі:
- оцінка супутнього лікарського препарату;
 - основні показники стану організму (через приблизно 5 хвилин, проведених в положенні сидячи) і SpO_2 ;
 - опитування ЯВСП? провели в той же час, коли вимірювали основні показники стану організму;
 - об'єктивне обстеження;
 - ЕКГ у 12 відведеннях;
 - клінічні лабораторні аналізи (включаючи біохімію [щонайменше 4 години без їжі], загальний аналіз крові і загальний аналіз сечі);
 - оцінки ПВ;
 - серологічний тест на вагітність (тільки для жінок-суб'єктів).
- Попередні результати викладені нижче на фігурі 7 і в таблиці 17:

Таблиця 17

Короткий опис попередніх фармакокінетичних параметрів гідрокодону в плазмі.

Параметр		ГІД 20 мг	ГІД 40 мг	ГІД 60 мг	ГІД 80 мг	ГІД 120 мг
(одиниця)	Статистика	(N=29)	(N=30)	(N=28)	(N=30)	(N=29)
AUC _t (нг*год./мл)	СЕРЕДНЄ	281	618	1004	1298	1759
	Ст. відкл.	127	255	292	373	671
	МІН.	30	85	580	559	303
	МАКС.	591	1200	1724	2501	3324
AUC _{inf} (нг*год./мл)	СЕРЕДНЄ	284	622	1009	1304	1768
	Ст. відкл.	128	256	294	375	674
	МІН.	31	86	583	564	305
	Макс.	595	1213	1742	2514	3347

Продовження таблиці 17

C _{макс.} (нг/мл)	СЕРЕДНЄ	15	34	54	69	110
	Ст. відкл.	5.5	12	15	17	44
	МІН.	3.5	7.6	33	40	28
	Макс.	26	54	83	109	199
T _{макс} (год.)	СЕРЕДНЄ	15	16	16	15	15
	Ст. відкл.	4.5	4.5	4.7	2.6	4.4
	МІН.	6	6	10	10	6
	Медіана	16	16	14	16	14
	Макс.	24	24	30	24	30

Цей винахід не слід обмежувати в обсязі наведеними в прикладах конкретними варіантами здійснення, які призначені як ілюстрації кількох аспектів цього винаходу, і будь-які варіанти здійснення, які є функціонально еквівалентними, входять в обсяг цього винаходу. Фактично, фахівцям у цій галузі техніки будуть очевидні різні модифікації цього винаходу, крім показаних і описаних у цьому документі, і вони розуміються як такі, що входять в обсяг формули, що додається.

Ця заявка просить пріоритет за попередньою заявкою США № 61/ 426306, поданою 22 грудня 2010 року, розкриття якої, таким чином, включено за допомогою посилання.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням, що містить: ядро, яке містить першу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в першому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 300000 до приблизно 3000000; і оболонку, яка покриває ядро і містить другу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в другому матричному матеріалі, що містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 4000000 до приблизно 10000000; в якому співвідношення опіоїдного анальгетика в ядрі і опіоїдного анальгетика в оболонці становить від приблизно 2:1 до приблизно 8:1; в якому опіоїдний анальгетик в першій і другій частинах є бітартратом гідрокодону.
2. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, при цьому кількість вивільненого з лікарської форми опіоїдного анальгетика є пропорційною в межах 20 % часу, що минув, в проміжку 8-24 години, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.
3. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1 або п. 2, у якої ядро є спресованою таблеткою.
4. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-3, у якої оболонка є покриттям, яке наноситься шляхом пресування.
5. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-4, у якої перший матричний матеріал містить поліетиленоксид з середньою молекулярною масою від приблизно 500000 до приблизно 1000000.
6. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-5, у якої другий матричний матеріал містить поліетиленоксид з середньою молекулярною масою від приблизно 6000000 до приблизно 8000000.
7. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-4, у якої поліетиленоксид у другому матричному матеріалі характеризується середньою молекулярною масою від приблизно 6000000 до приблизно 8000000, а поліетиленоксид в першому матричному матеріалі характеризується середньою молекулярною масою від приблизно 500000 до приблизно 1000000.
8. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7, у якої масове співвідношення ядра і оболонки становить від приблизно 1:0,5 до приблизно 1:5.
9. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-7, у якої масове співвідношення ядра і оболонки становить від приблизно 1:0,6 до приблизно 1:1,5.

- [illegible]

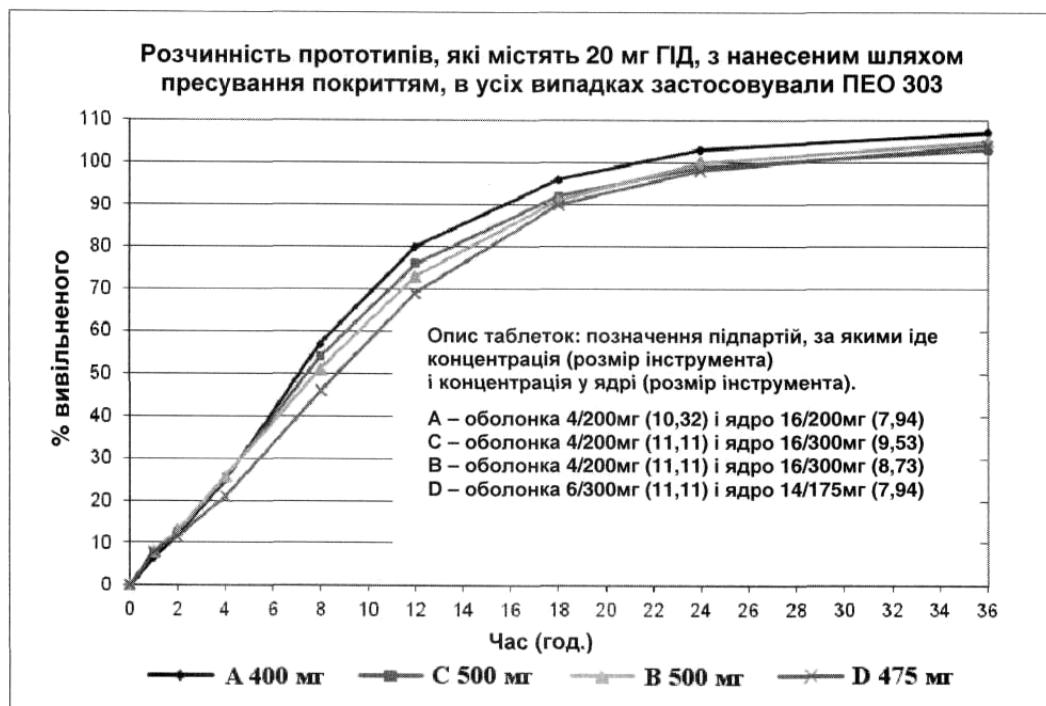
- [illegible]

- [illegible]

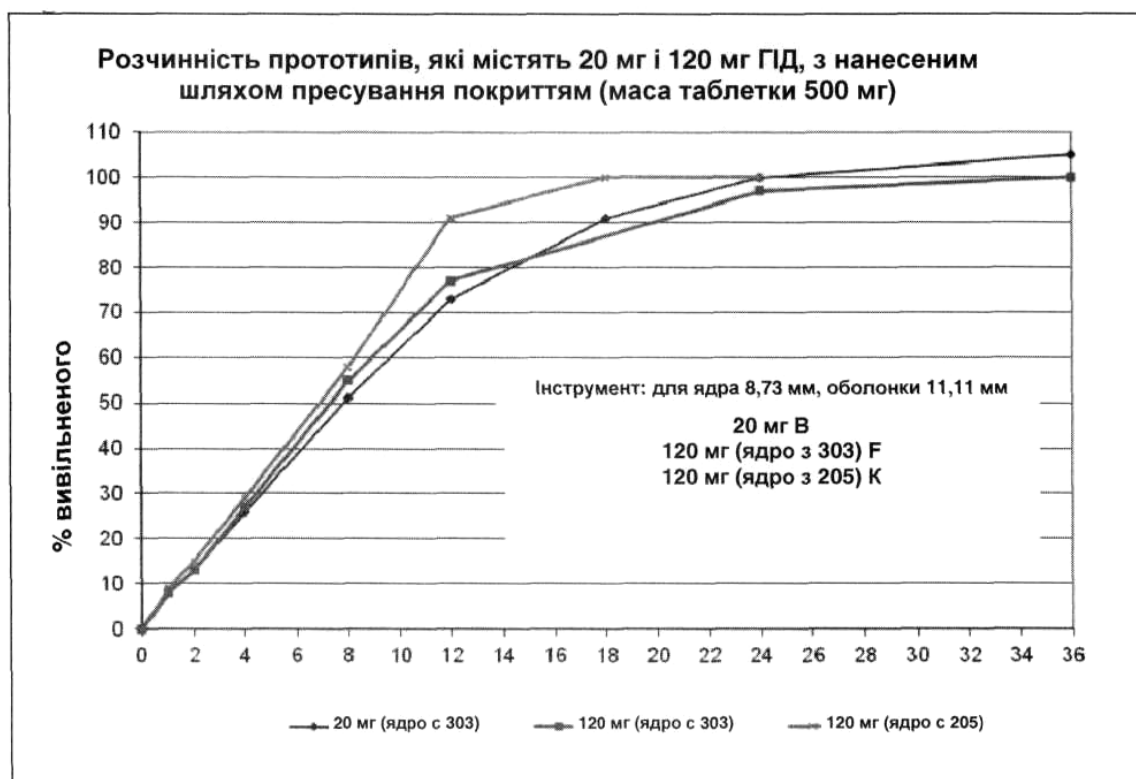
72. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі щонайменше приблизно 75 °C.
73. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі приблизно 72 °C.
- 5 74. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі від приблизно 60 до приблизно 90 °C.
75. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі від приблизно 65 до приблизно 85 °C.
- 10 76. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі від приблизно 70 до приблизно 80 °C.
77. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі від приблизно 75 до приблизно 80 °C.
78. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 63-68, причому лікарська форма затверділа при температурі від приблизно 70 до приблизно 75 °C.
- 15 79. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-78, у якій ядро і оболонка є візуально нерозрізненими.
80. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-78, у якій ядро і оболонка характеризуються значенням CIE L*A*B* в межах 10 % один від одного.
81. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-80, при цьому лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 60 % товщини лікарської форми до сплющування.
- 20 82. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 81, при цьому лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 50 % товщини лікарської форми до сплющування.
- 25 83. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 81, при цьому лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 40 % товщини лікарської форми до сплющування.
- 30 84. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 81, при цьому лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 30 % товщини лікарської форми до сплющування.
- 35 85. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 81, при цьому лікарська форма може бути сплющена без розламування, причому товщина лікарської форми після сплющування відповідає не більше приблизно 20 % товщини лікарської форми до сплющування.
- 40 86. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 81-85, у якій кількість опіоїдного анальгетика, вивільненого через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми, відхиляється не більше ніж приблизно на 20 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.
- 45 87. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 81-85, у якій кількість опіоїдного анальгетика, вивільненого через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми, відхиляється не більше ніж приблизно на 15 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.
- 50 88. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 81-85, у якій кількість опіоїдного анальгетика, вивільненого через 0,5 годин зі сплющеної лікарської форми, відхиляється не більше ніж приблизно на 10 % точок від несплющеної лікарської форми, при вимірюванні за розчинністю in-vitro в апараті 1 (кошику) згідно з Фармакопеею США зі швидкістю 100 об./хв. в 900 мл відтвореного шлункового соку без ферментів (ВШС) при 37 °C.
- 55 89. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується співвідношенням $C_{24}/C_{\text{макс}}$ гідрокодону від приблизно 0,55 до приблизно 1,0 після введення.
90. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 89, у якій співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ становить від приблизно 0,55 до приблизно 0,85.
91. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 89, у якій співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ становить від приблизно 0,55 до приблизно 0,75.

92. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 89, у якій співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ становить від приблизно 0,60 до приблизно 0,70.
93. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується $T_{\text{макс}}$ (год.) гідрокодону від приблизно 4 до приблизно 20 годин після введення.
- 5 94. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 93, у якій $T_{\text{макс}}$ (год.) становить від приблизно 6 до приблизно 12 годин.
95. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 93, у якій $T_{\text{макс}}$ (год.) становить від приблизно 8 до приблизно 10 годин.
- 10 96. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 93, у якій $T_{\text{макс}}$ (год.) становить від приблизно 4 до приблизно 10 годин.
97. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 93, у якій $T_{\text{макс}}$ (год.) становить від приблизно 8 до приблизно 14 годин.
98. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 93, у якій $T_{\text{макс}}$ (год.) становить від приблизно 14 до приблизно 20 годин після введення лікарської форми.
- 15 99. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 89-98, при цьому введення є першим введенням здоровому суб'єкту.
100. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 89-98, при цьому введення є першим введенням групі здорових суб'єктів.
101. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 89-98, при цьому введення є введенням в рівноважній концентрації здоровому суб'єкту.
- 20 102. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 89-98, при цьому є введенням в рівноважній концентрації групі здорових суб'єктів.
103. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить приблизно 20 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі.
- 25 104. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка містить приблизно 120 мг гідрокодону або його фармацевтично прийнятної солі.
105. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується середньою AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 250 до 400 на кожні 20 мг включеного в лікарську форму гідрокодону.
- 30 106. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 103, яка характеризується середньою AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 250 до приблизно 400, від приблизно 275 до приблизно 350, від приблизно 300 до 330 або від приблизно 280 до приблизно 320.
107. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 104, яка характеризується середньою AUC (нг*год./мл) після введення від приблизно 1500 до приблизно 2400, від 35 приблизно 1700 до приблизно 2200, від приблизно 1800 до приблизно 2100 або від приблизно 1900 до приблизно 2100.
108. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується середньою $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 10 до приблизно 30 на кожні 20 мг включеного в лікарську форму гідрокодону.
- 40 109. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 103, яка характеризується середньою $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 10 до приблизно 30, від приблизно 12 до приблизно 25, від приблизно 14 до приблизно 18 або від приблизно 12 до приблизно 17.
110. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 104, яка характеризується середньою $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення від приблизно 60 до приблизно 180, від приблизно 100 45 до приблизно 160, від приблизно 110 до приблизно 150 або від приблизно 100 до приблизно 140.
111. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується середнім $T_{\text{макс}}$ (год.) після введення від приблизно 10 до приблизно 20, від приблизно 12 до приблизно 18, від приблизно 13 до приблизно 17 або від приблизно 14 до приблизно 16.
- 50 112. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується середнім $T_{1/2}$ (год.) після введення від приблизно 5 до приблизно 10, від приблизно 6 до приблизно 9, приблизно 7 або приблизно 8.
113. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, яка характеризується середнім T_{lag} (год.) після введення від приблизно 0,01 до приблизно 0,2, від приблизно 0,1 до 55 приблизно 0,18, від приблизно 0,3 до приблизно 0,17 або від приблизно 0,06 до приблизно 0,15.
114. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє співвідношення $C_{24}/C_{\text{макс}}$ становить від приблизно 0,2 до приблизно 0,8, від приблизно 0,3 до приблизно 0,7 або від приблизно 0,4 до приблизно 0,6.
115. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 105-114, яка 60 призначена для введення натщесерце.

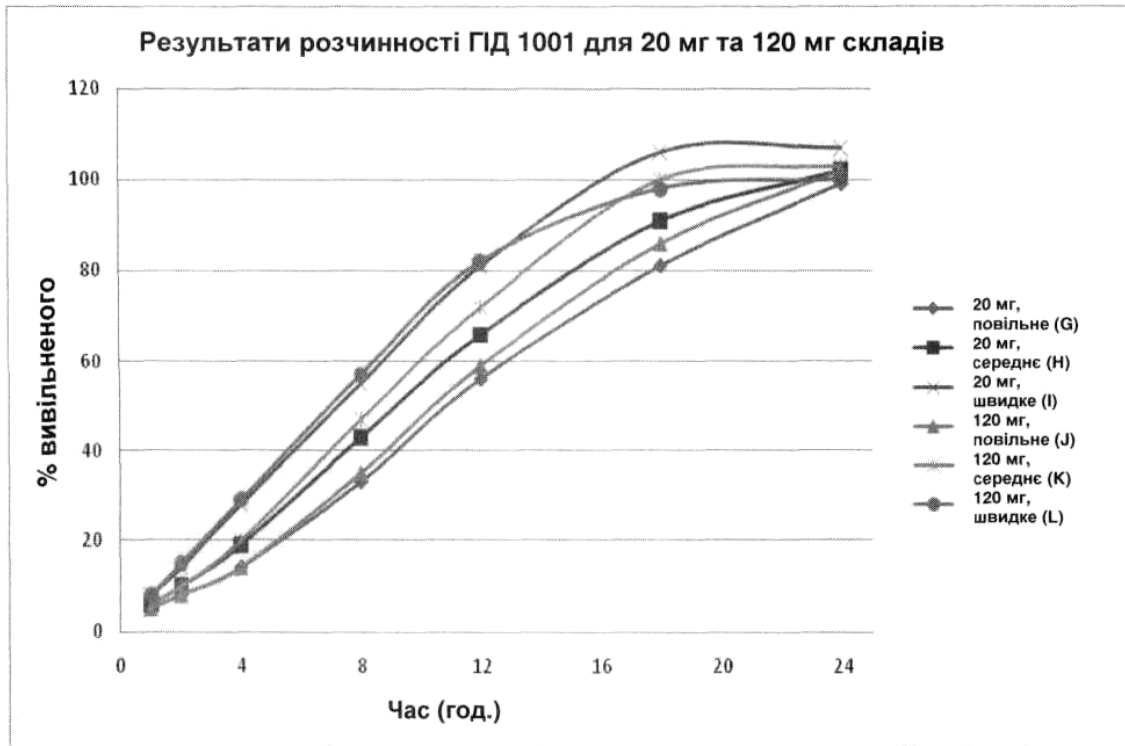
116. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє AUC (нг*год./мл) після введення не натщесерце на менше 20 % вище, на менше 16 % вище або на менш 12 % вище, ніж AUG (нг*год./мл) після введення натщесерце.
- 5 117. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) після введення не натщесерце на менше 80 % вище, на менше 70 % вище або на менше 60 % вище, ніж $C_{\text{макс}}$ після введення натщесерце.
118. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє $T_{\text{макс}}$ (год.) після введення не натщесерце знаходиться в межах 25 %, в межах 20 % або в межах 15 % від $T_{\text{макс}}$ (год.) після введення натщесерце.
- 10 119. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє $T_{1/2}$ (год.) після введення не натщесерце знаходиться в межах 8, в межах 5 або в межах 2 % від $T_{1/2}$ після введення натщесерце.
120. Тверда лікарська форма з контрольованим вивільненням за п. 1, у якій середнє T_{lag} (год.) після введення не натщесерце на менше 150 вище, на менше 125 вище або на менше 100 % вище, ніж $T_{1/2}$ після введення натщесерце.
- 15 121. Спосіб лікування болю у суб'єкта, який цього потребує, причому спосіб передбачає введення суб'єкту твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням за будь-яким із пп. 1-120.
122. Спосіб отримання твердої лікарської форми з контрольованим вивільненням, причому спосіб передбачає:
- 20 отримання ядра, що містить першу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в першому матричному матеріалі, який містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 300000 до приблизно 3000000; і
- 25 покриття ядра оболонкою, яка містить другу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану у другому матричному матеріалі, який містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 4000000 до приблизно 10000000;
- в якому співвідношення опіоїдного анальгетика в ядрі до опіоїдного анальгетика в оболонці становить від приблизно 2:1 до приблизно 8:1;
- в якому опіоїдний анальгетик в першій і другій частині є бітарtrateм гідрокодону.
- 30 123. Спосіб за п. 122 передбачає:
- отримання спресованого ядра, що містить першу частину опіоїдного анальгетика, дисперговану в першому матричному матеріалі, який містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 300000 до приблизно 3000000; і
- 35 покриття ядра за допомогою нанесення пресуванням другої частини опіоїдного анальгетика, диспергованої у другому матричному матеріалі поверх ядра, який містить поліетиленоксид, який має середню молекулярну масу від приблизно 4000000 до приблизно 10000000.



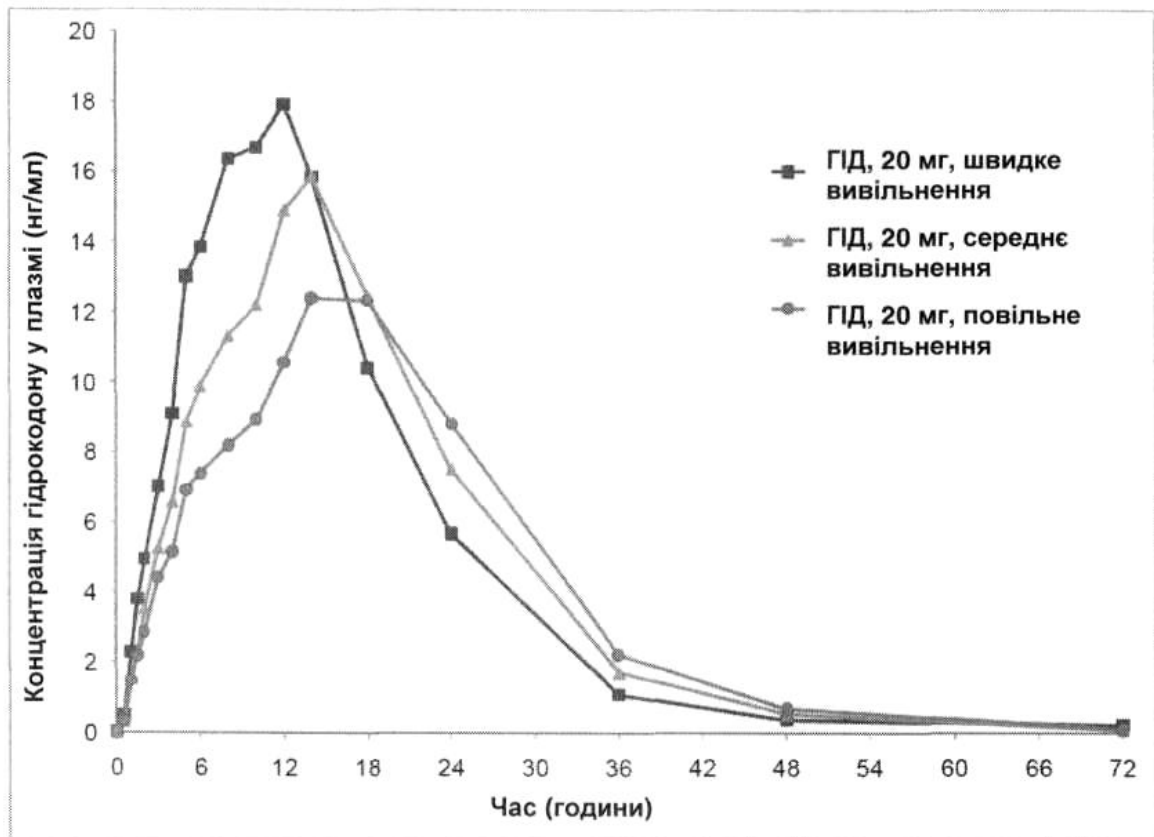
Фіг. 1



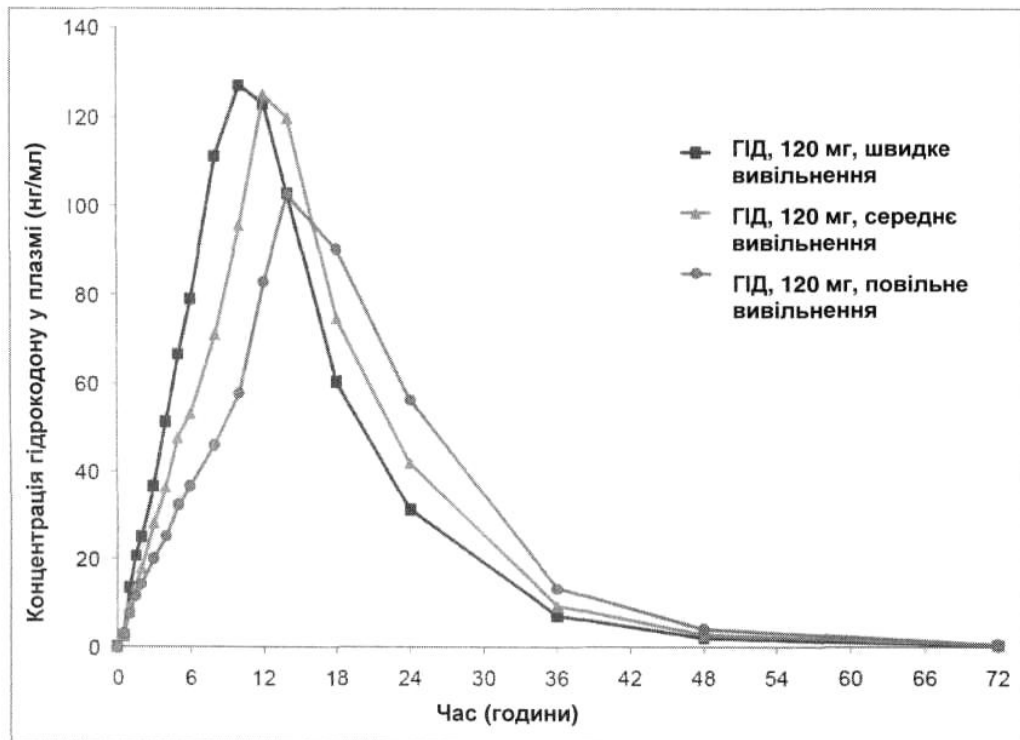
Фіг. 2



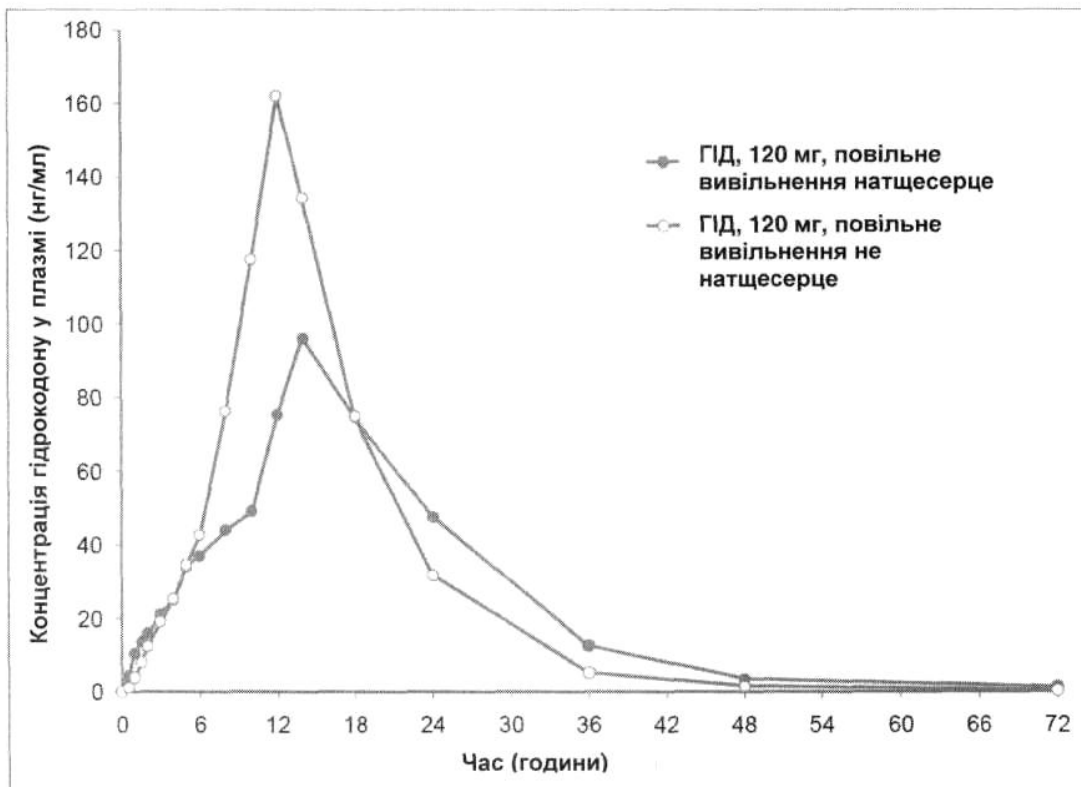
Фіг. 3



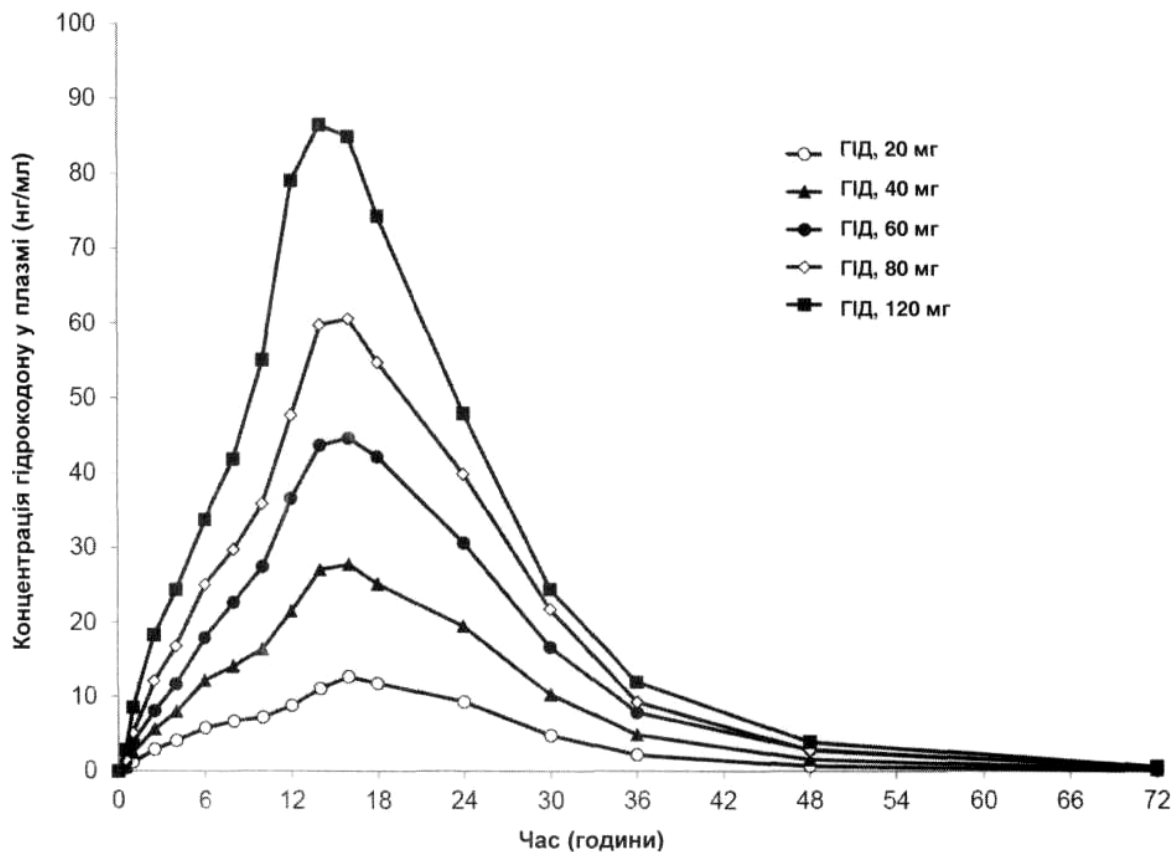
Фіг. 4



Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601