

**УКРАЇНА****(19) UA****(11) 104745****(13) C2****(51) МПК****A61K 47/32** (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)**A61K 9/32** (2006.01)**A61K 9/14** (2006.01)**A61P 25/04** (2006.01)

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2011 07825</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Манніон Річард Оуен (GB/US), О'Доннелл Едвард Патрік (US), МакКенна Уільям Генрі (US), Хуанг Хеййонг Хуг (US)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>24.08.2007</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ПЕРДЬО ФАРМА Л.П., One Stamford Forum, 201 Tresser Boulevard, Stamford, CT 06901-3431, United States of America (US)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>11.03.2014</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>60/840,244</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>EP 1859789 A1, 28.11.2007 US 2005/0031546 A1, 10.02.2005 WO 2005/016313 A1, 24.02.2005 WO 2005/102286 A1, 03.11.2005 WO 03/024430 A1, 03.11.2005</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>25.08.2006</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.11.2011, Бюл.№ 21</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>11.03.2014, Бюл.№ 5</b>		
<b>(62)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	<b>, a200902798, 24.08.2007</b>		

**(54) ОРАЛЬНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА, ЗАХИЩЕНА ВІД НЕСАНКЦІОНОВАНОГО ВИКОРИСТАННЯ, ЩО МІСТИТЬ ОПІОЇДНИЙ АНАЛЬГЕТИК****(57) Реферат:**

Винахід належить до галузі фармацевтики і стосується твердих пероральних фармацевтичних дозованих форм пролонгованого вивільнення, що включають матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить опіоїдний анальгетик, зокрема оксикодону гідрохлорид, та принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000. Винахід також стосується застосування таких дозованих форм та застосування високомолекулярного поліетиленоксиду, для надання пероральній твердій дозованій формі пролонгованого вивільнення резистентності щодо спиртової екстракції.

**UA 104745 C2**



Ця заявка заявляє пріоритет заявки на попередній патент США № 60/840,244, поданий 25 серпня 2006, розкриття якої тим самим включено посиланням.

Даний винахід відноситься до фармацевтичних дозованих форм, наприклад до резистентних щодо пошкодження дозованих форм, що містять опіоїдний анальгетик, і способу їх одержання, застосування і способів лікування.

Фармацевтичні продукти іноді є суб'єктом зловживання. Наприклад, певна доза опіоїдного агоністу може бути більш сильнодіючою, коли застосовується парентерально в порівнянні з тією же самою дозою, застосовуваною перорально. У деякі композиції можливо втручатися, щоб одержати опіоїдний агоніст, що міститься там для незаконного використання. Композиції контролюваного вивільнення опіоїдного агоністу іноді подрібнюються, або піддаються екстракції з розчинниками (напр. етанол) наркоманами, щоб одержати опіоїд, що міститься там, для безпосереднього вивільнення при пероральному або парентеральному введенні.

Дозовані форми опіоїдного агоністу контролюваного вивільнення, які можуть вивільнити частину опіоїду під впливом етанолу, можуть також приводити до того, що пацієнт отримує дозу швидше, ніж передбачено, якщо пацієнт ігнорує інструкції щодо використання й паралельно вживає алкоголь із дозованою формою.

Продовжує існувати потреба в даній галузі в пероральних фармацевтичних дозованих формах, що містять опіоїдний агоніст без значно змінених властивостей вивільнення опіоїду при контактуванні з алкоголем та/або із резистентністю щодо подрібнення.

Об'єктом певних варіантів реалізації представленого винаходу є одержання пероральної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить активний агент, такий як опіоїдний анальгетик, що резистентною щодо втручання.

Об'єктом певних варіантів реалізації представленого винаходу, є одержання пероральної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить активний агент, такий, як опіоїдний анальгетик, що є резистентною щодо подрібнення.

Об'єктом певних варіантів реалізації представленого винаходу, є одержання пероральної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить активний агент, такий, як опіоїдний анальгетик, що є резистентним щодо спиртової екстракції й демпінгу дози, коли використовується паралельно з або при контактуванні з алкоголем.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть бути принаймні сплюснені без руйнування, що характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, що характеризуються відсотком вивільнення кількості активного інгредієнта на 0,5 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплюсненої еталонної таблетки або еталонних мультичастинок.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки, забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °C, що характеризуються відсотком вивільнення кількості активного інгредієнта на 0,5 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C без етанолу, використовуючи сплюснені та несплюснені еталонні таблетки або сплюснені та несплюснені еталонні мультичастинки, відповідно.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт; і

де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

Відповідно до певних таких варіантів реалізації винаходу, активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид, і композиція включає більше, ніж приблизно 5 ваг. % оксикодону гідрохлориду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає:

(1) принаймні один активний інгредієнт;

(2) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(3) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу менше, ніж 1000000,

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає принаймні наступні стадії:

(a) комбінування принаймні:

(1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

(b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення; і

с) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, що включає принаймні стадію твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення до температури, що є принаймні температурою розм'якшення згаданого поліетиленоксиду протягом періоду часу принаймні приблизно 1 хв.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає принаймні наступні стадії

(a) комбінування принаймні:

(1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

(b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення; і

с) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, що включає принаймні стадію твердіння, де згадуваний поліетиленоксид принаймні частково плавиться.

У певних варіантах реалізації, даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, що характеризуються кількістю відсотка вивільнення активного агента, вивільненого на 0,5 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплюсненої еталонної таблетки або еталонних мультичастинок.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки й несплюснена еталонна таблетка або еталонні

мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro*, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °C, що характеризуються кількістю відсотка вивільнення активного агента, вивільненого на 0,5 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C без етанолу, використовуючи сплюснені та несплюснені еталонні таблетки або сплюснені та несплюснені еталонні мультичастинки, відповідно.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки, забезпечують *in vitro* коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % або 0 % етанолу при 37 °C, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт, вибраний з опіоїдних анальгетиків; і де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 10 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 85 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 15 мг або 20 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 40 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 65 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить

5 композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 60 мг або 80 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 60 ваг. % поліетиленоксиду.

10 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 8 мг гідроморфону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 94 ваг. % поліетиленоксиду.

20 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 12 мг гідроморфону гідрохлориду; і

25 де композиція містить принаймні приблизно 92 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

30 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 32 мг гідроморфону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 90 ваг. % поліетиленоксиду.

35 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення включає композицію, що містить принаймні:

(1) принаймні один активний інгредієнт вибраний з опіоїдних анальгетиків;

40 (2) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(3) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000,

45 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 800 000; і

50 (2) принаймні один активний інгредієнт, вибраний з опіоїдних анальгетиків; і де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

55 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнта; і

де матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли підлягає тестуванню на твердість вдавлюванням, має силу розтріскування принаймні приблизно 110 N.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

5 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт; і

де матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли підлягає тестуванню на твердість вдавлюванням має "глибину проникнення для розкриття тріщини" принаймні 10 приблизно 1,0 мм.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на спосіб лікування де, дозована форма відповідно до винаходу, що містить опіоїдний анальгетик, призначена для лікування болю у пацієнта, який потребує цього.

15 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на використання дозованої форми відповідно до винаходу, що містить опіоїдний анальгетик для виробництва медикаменту для лікування болю.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на використання високомолекулярного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, як матеріалу, що утворює матрицю у виробництві твердої пероральної пролонгованого вивільнення дозованої форми, що містить активний інгредієнт, вибраний з опіоїдів для надання пероральній твердій дозованій формі пролонгованого вивільнення резистентності щодо спиртової екстракції.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає 25 принаймні наступні стадії

(а) комбінування принаймні:

принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну вагу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

30 b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення;

c) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, яка включає принаймні стадію твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення при температурі, що є принаймні температурою розм'якшення згаданого поліетиленоксиду протягом періоду часу принаймні 5 хвилин.

35 Відповідно до певних варіантів реалізації винаходу тверда фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення використовується як супозиторій.

Термін "пролонговане вивільнення" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що відноситься до виробів, які утворені, щоб одержати біодоступність лікарського засобу протягом пролонгованого періоду після внутрішнього прийому, що, таким чином дозволяє 40 знизити частоту дозування в порівнянні з лікарським засобом, представленим як звичайна дозована форма (наприклад, як розчин або дозована форма швидкого вивільнення).

Термін "швидке вивільнення" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що відноситься до виробів, які утворені, щоб дозволити лікарському засобу розчинятися в шлунково-кишковому тракті без наміру затримати або продовжити розчинення або абсорбцію 45 лікарського засобу.

Термін "тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення" відноситься до форми введення, що містить одиничну дозу активного інгредієнта у формі пролонгованого вивільнення, такий як "матрична композиція пролонгованого вивільнення" і, довільно, інші ад'юванти й добавки, загальноприйнятні у даній галузі, такі як захисне покриття або капсула й т.п., і, довільно, будь-які інші додаткові засоби або компоненти, які 50 використовуються в дозованих формах.

Якщо конкретно не зазначено, термін "тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення" відноситься до згадуваної дозованої форми в інтактній формі, тобто перед будь-яким втручанням. Фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення може, наприклад бути таблеткою, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення або капсулу, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення у формі 55 мультичастинок. "Фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення" може включати частину активного інгредієнта у формі пролонгованого вивільнення й іншу частину активного інгредієнта у формі швидкого вивільнення, наприклад як шар активного інгредієнта

швидкого вивільнення, що оточує дозовану форму або компонент швидкого вивільнення, включений в дозовану форму.

Термін "матрична композиція пролонгованого вивільнення" визначений для цілей представленого винаходу як формована тверда форма композиції, що містить принаймні один активний інгредієнт і принаймні один засіб пролонгованого вивільнення, такий як матричний матеріал пролонгованого вивільнення, такий як наприклад, високомолекулярний поліетиленоксид. Композиція може довільно включати більше, ніж ці дві сполуки, а саме, додаткові активні інгредієнти й додаткові пролонгатори та/або інші матеріали, включаючи, але не обмежуючись низькомолекулярним поліетиленоксидом й іншими ад'ювантами й добавками, загальноприйнятими в даній галузі.

Термін "біоеквівалент/біоеквівалентність" визначений для цілей представленого винаходу, як такий, що відноситься до дозованої форми, що забезпечує середнє геометричне значення  $C_{max}$ ,  $AUC_t$ , і  $AUC_{inf}$  для активного інгредієнта, де 90 % довірчі інтервали, оцінені для співвідношення (тест/еталон), знаходяться в діапазоні від 80,00 % до 125,00 %. Переважно, середні значення  $C_{max}$ ,  $AUC_t$ , і  $AUC_{inf}$  знаходяться в діапазоні від 80,00 % до 125,00 % як визначено в стані натщесерце й після їжі.

Термін "поліетиленоксид" визначений для цілей представленого як такий, що має молекулярну масу принаймні 25000, визначену, як прийнятно в даній галузі і переважно має молекулярну вагу принаймні 100000, Композиції з більш низькою молекулярною вагою звичайно відносяться до поліетиленгліколів.

Термін "високомолекулярний поліетиленоксид" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що має приблизну молекулярну масу принаймні 1000000. З метою цього винаходу приблизна молекулярна вага базується на реологічних вимірюваннях. Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 1000000, коли 2 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 1, при 10 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 400-800 мПа с (сР). Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 2000000, коли 2 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 3, при 10 об/хв, при 25 °C, показує в'язкість у діапазоні 2000-4000 мПа с (сР). Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 4000000, коли 1 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 2, при 2 об/хв при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 1650-5500 мПа (сР). Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 5000000, коли 1 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 2, при 2 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 5500-7500 мПа (сР). Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 7000000 коли 1 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 2, при 2 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 7500-10 000 мПа (сР). Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 8000000, коли 1 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 2, при 2 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 10 000-15 000 мПа (сР). Щодо поліетиленоксидів більш низької молекулярної ваги; Поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 100 000, коли 5 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи модель віскозиметра Brookfield RVT, шпindel номер 1, при 50 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 30-50 мПа (сР) і поліетиленоксид, як вважають, має приблизну молекулярну масу 900,000, коли 5 ваг. % водний розчин згадуваного поліетиленоксиду, використовуючи віскозиметр Brookfield модель RVF, шпindel номер 2, при 2 об/хв, при 25 °C показує в'язкість у діапазоні 8800-17 600 мПа (сР).

Термін "низькомолекулярний поліетиленоксид" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, наведених вище, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000.

Термін "безпосереднє пресування" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що відноситься до процесу таблетування де, таблетка або будь-яка інша пресована дозована форма одержані способом, що включає стадії сухого змішування сполук й пресування сухої суміші, щоб утворити дозовану форму, наприклад, використовуючи дифузійне змішування та/або спосіб конвекційного змішування (Guidance for Industry, SUPAC - IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms, Manufacturing Equipment Addendum).

Термін "шар вільнотекучих таблеток" визначений для цілей представленого винаходу як такий, що відноситься до серії таблеток, які зберігаються в русі відносно одна одної, як наприклад, у резервуарі для покриття, встановленому на відповідній швидкості обертання або в



псевдозріжденому шарі таблеток. Шар вільнотекучих таблеток переважно зменшує або запобігає злипанню таблеток.

Термін "сплющення" і пов'язані терміни, як використовується в контексті сплюснених таблеток або інших дозованих форм відповідно до представленого винаходу означає, що таблетку піддають дії, застосовуючи осьову силу по суті перпендикулярно діаметра й товщини, наприклад, таблетки. Сила може бути накладена настільним пресом типу стоматологічної гладилки (якщо явно не згадано інакше) до необхідного ступеня, щоб досягти цільової сплюсненості/зменшеної товщини. Відповідно до певних варіантів реалізації винаходу сплющення не закінчується розламуванням таблетки на частини, однак, можуть зустрічатися гострокутні уламки й тріщини. Сплюсненість описана в термінах густини сплющеної таблетки в порівнянні з густиною несплющеної таблетки, вираженої у % товщини, базуючись на товщині несплющеної таблетки. Крім таблеток, сплющення може бути застосоване до будь-якої формованої дозованої форми, де осьова сила накладена лінійно найменшого діаметра (тобто, товщини) форми, коли форма є іншою, ніж сферичною й в будь-якому напрямку, коли форма є сферичною. Сплюсненість потім описана в термінах товщина/найменший діаметр сплющеної форми в порівнянні з товщиною/найменшим діаметром несплющеної форми, вираженої у % товщини, базуючись на товщині/найменшому діаметрі несплющеної форми, коли початкова форма не є сферичною, або % товщини, базуючись на діаметрі несплющеної форми, коли початкова форма є сферичною. Товщину вимірювали, використовуючи товщиномір (наприклад, цифровий товщиномір або цифровий штангенциркуль) На фігурах 4-6 показані таблетки, що були сплюснені, використовуючи настільний прес. Початкова форма таблеток показана на фігурах 1-3 з лівої сторони на фотографії.

У певних варіантах реалізації винаходу, крім використання настільного пресу, може використовуватися молоток для сплюснення таблетованих дозованих форм. При такому способі сплюснення удари молотка наносять вручну безпосередньо по суті лінійно товщині, наприклад, таблетки. Сплюсненість також описана в термінах товщина/найменший діаметр сплющеної форми в порівнянні з несплющеною формою, вираженої у % товщини, базуючись на товщині/найменшому діаметрі несплющеної форми, коли початкова форма не є сферичною, або % товщини, базуючись на діаметрі несплющеної форми, коли початкова форма є сферичною. Товщину вимірювали, використовуючи товщиномір (наприклад, цифровий товщиномір або цифровий штангенциркуль).

На відміну від цього, при проведенні тестування міцності на розрив або визначенні твердості таблетки, як описано у Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 видання, 1990, Глава 89 "Пероральні тверді дозовані форми", стор. 1633-1665, що включено тут посиланням, використовуючи Апарат Schleuniger, таблетку/дозовану форму поміщали між парою плоских пластин, розташованих паралельно, і пресували за допомогою плоских пластин, таким чином, що сила накладена по суті перпендикулярно товщині і по суті лінійно діаметра таблетки, таким чином зменшуючи діаметр у тому напрямку. Цей зменшений діаметр описаний як % діаметра, базуючись на діаметрі таблетки перш, ніж провести тестування міцності на розрив. Міцність на розрив або твердість таблетки визначена як сила, при якій тестована таблетка/дозована форма ламається. Таблетки/дозовані форми, які не ламаються, але які деформовані внаслідок застосованої сили, як вважають, є резистентними щодо розриву при певній силі.

Додатковий тест, щоб кількісно визначити міцність таблеток/дозованих форм є визначення твердості вдавлюванням, використовуючи Texture Analyzer, такий як ТА - XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, Нью-Йорк 10583). У цьому способі таблетки/дозовані форми розміщені на вершині сталюого штатива з незначно увігнутою поверхнею й згодом проходять спадний датчик Texture Analyzer, такий як ТА - 8А шарик датчика, діаметром 1/8 дюйма із нержавіючої сталі. Перед початком вимірювання, таблетки розташовують лінійно безпосередньо на датчику, таким чином що спадний датчик проникне через таблетку центрально, тобто в центр таблетки, і в таким чином сила спадного датчика є застосовною по суті перпендикулярно діаметра й лінійно товщині таблетки. По-перше, датчик Texture Analyzer запускає рух зразка таблетки при претестовій швидкості. Коли датчик входить у контакт із поверхнею таблетки, і зусилля включення досягнуте, датчик продовжує рухатися з іспитовою швидкістю й проникає через таблетку. Для кожної глибини проникнення датчика, що буде надалі згадуватися як "дистанція", була виміряна відповідна сила і зібрані дані. Коли датчик досяг бажаної максимальної глибини проникнення, він змінює напрям і рухається назад з посттестовою швидкістю, у той час як подальші дані можуть бути зібрані. Сила розтріскування визначена, як сила першого локального максимуму, що досягнений у відповідній діаграмі сила/дистанція й обчислений, використовуючи наприклад програмне забезпечення Texture Analyzer "Texture Expert Exceed, Version 2,64 English". Не бажаючи бути прив'язаним до

будь-якої теорії, вважають, що в цьому пункті, деяке структурне ушкодження форми таблетки/дозування зустрічається у формі розламу. Однак, розламані таблетки/дозовані форми відповідно до певних варіантів реалізації представленого винаходу залишаються здатними до зчеплення, як доведено постійною резистентністю до спадного датчика. Відповідна дистанція у першому локальному максимумі надалі згадується як "глибина проникнення для розкриття тріщини".

Для цілей певних варіантів реалізації представленого винаходу термін "міцність на розрив" відноситься до твердості таблеток/дозованих форм, що переважно виміряна, використовуючи апарат Schleuniger, потім як термін "сила розламування" відбиває міцність таблеток/дозованих форм, що переважно виміряна визначенням твердості вдавлюванням, використовуючи Texture Analyzer.

Подальший параметр матричних композицій пролонгованого вивільнення, які можуть бути отримані від тесту визначення твердості вдавлюванням, як описано вище, є роботою матричної композиції пролонгованого вивільнення, підданий визначенню твердості вдавлюванням, як описано вище. Значення роботи відповідає інтегралу сили на дистанції.

Термін "резистентний до подрібнення", визначений для цілей певних варіантів реалізації представленого винаходу відноситься до дозованих форм, які можуть принаймні бути сплюснені на настільному пресі, як описано вище, без розриву до не більше, ніж приблизно 60 % товщини, переважно не більше, ніж приблизно 50 % товщини, більш переважно не більше, ніж приблизно 40 % товщини, переважніше не більше, ніж приблизно 30 % товщини й найбільш переважно не більше, ніж приблизно 20 % товщини, 10 % товщини або 5 % товщини.

Для цілей певних варіантів реалізації даного винаходу, дозовані форми розцінені як "резистентні щодо спиртової екстракції", коли відповідна дозована форма забезпечує коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин, переважно за 0,5 й 0,75 годин, більш переважно за 0,5, 0,75 й 1 год., переважніше за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. й найбільш переважно за 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів або переважно не більше, ніж приблизно на 15 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C без етанолу.

Термін "резистентний до пошкодження" для цілей представленого винаходу відноситься до дозованих форм, які принаймні забезпечують резистентність до подрібнення або резистентність до спиртової екстракції, переважно обох, як визначено вище й можуть мати додаткові характеристики резистентності щодо пошкодження.

З метою представленого винаходу, термін "активний інгредієнт" визначений як фармацевтично активна субстанція, що містить без обмеження опіоїдні анальгетики.

Для цілей представленого винаходу термін "опіоїдний анальгетик" включає одиничні сполуки й композиції сполук, вибрані із групи опіоїдів й які забезпечують анальгетичний ефект, такі як один, взятий окремо опіоїдний агоніст або комбінація опіоїдних агоністів, один, взятий окремо змішаний опіоїдний антагоніст - агоніст або комбінація змішаних опіоїдних антагоністів - агоністів, або один, взятий окремо частковий опіоїдний агоніст або комбінація часткових опіоїдних агоністів й комбінації опіоїдних агоністів, змішані опіоїдні антагоністи - агоністи й часткові опіоїдні агоністи з одним або більше опіоїдним антагоністом, стереоізомери, етери або естери, солі, гідрати і їх сольвати, будь-які вищезгадані композиції і т.п.

Даний винахід, розкритий тут, зокрема призначений щоб охопити використання опіоїдного анальгетика у формі будь-якої його фармацевтично прийнятної солі.

Фармацевтично прийнятні солі включають, але не обмежуються наступними: солі неорганічної кислоти, такі як гідрохлорид, бромгідрат, сульфат, фосфат і т.п.; солі органічної кислоти, такі як формиат, ацетат, трифторацетат, малеат, тартрат і т.п.; сульфонати, такі як метансульфонат, бензолсульфонат, п - толуолсульфонат і т.п.; солі амінокислот, такі як аргінат, аспаргінат, глутамат і т.п., і солі металу, такі як натрієва сіль, калієва сіль, сіль цезію й т.п.; солі лужно-земельних металів, такі як сіль кальцію, магнієва сіль і т.п.; солі органічних амінів, такі як сіль триетиламіну, сіль піридину, сіль піколіну, сіль етаноламіну, сіль триетаноламіну, сіль дициклогексиламіну, N,N'-добензилетиленамінова сіль і т.п.

Опіоїди, використовувані відповідно до представленого винаходу, можуть містити один або більше центрів асиметрії й можуть дати початок дзеркальним ізомерам, діастереомерам, або іншим стереоізомерним формам. Даний винахід також призначений, щоб охопити використання всіх таких можливих форм, так само як їх рацемічних і розділених, і їх композицій. Коли

композиції, описані тут, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, мається на увазі, що включають обидва - E і Z геометричні ізомери. Всі таутомери включені відповідно до представленого винаходу також.

5 Як використовується тут, термін "стереоізомери" є загальним терміном для всіх ізомерів індивідуальних молекул, які відрізняються тільки орієнтацією атомів у просторі. Він включає дзеркальні ізомери й ізомери сполук з більше, ніж одним хіральним центром, які не є дзеркальними відображеннями один одного (діастереомери).

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

10 Термін "енантіомер" або "енантіомерний" відноситься до молекули, що не накладається на її дзеркальне відображення й отже оптично активний, де енантіомер обертає площину поляризованого світла в одному напрямку, і його дзеркальне відображення обертає площину поляризованого світла в протилежному напрямку.

15 Термін "рацемічний" відноситься до суміші рівних частин енантіомерів й, які є оптично неактивні.

Термін "розділення" відноситься до відокремлювання або концентрування, або зменшення однієї із двох енантіомерних форм молекули.

Опіюїдні агоністи, корисні в представленому винаході, включають, але не обмежуються наступними: алфентаніл, алілпродин, альфапродин, анілеридин, бензилморфін, безитрамід, 20 бупренорфін, буторфанол, клонітазен, кодеїн, дезоморфін, декстроморамід, дезоцин, діпромід, діаморфон, дигідрокодеїн, дигідроморфін, дименоксадол, димефептанол, диметилтіамбутен, діоксагептилу бутират, дипіпанол, ептазоцин, етогептазин, етилметилтіамбутен, етилморфін, етонітазен, еторфін, дигідроеторфін, фентаніл і похідні, гідроксон, гідроморфон, гідроксипетидин, ізометадон, кетобемідон, леворфанол, левофенацикломорфан, лофенантил, 25 меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфін, мірофін, нарцеїн, нікоморфін, норлеворфанол, норметадон, налорфін, налбуфен, норморфін, норпіпанон, опій, оксикодон, оксиморфон, пантопон, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пімінодин, піритрамід, профетазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфенантил, тилідин, трамадол, їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати, суміші будь-якого з вищевказаних, і т.п.

Опіюїдні агоністи, корисні в комбінації з опіюїдними агоністами, як описано вище, є наприклад, налоксон, налтрексон й налмефен або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати й сольвати, сумішами кожного з попередніх, і т.п.

35 У певних варіантах реалізації, наприклад використовується комбінація оксикодону HCl і налоксону HCl у співвідношенні 2:1.

У певних варіантах реалізації, опіюїдний анальгетик вибраний з кодеїну, морфіну, оксикодону, гідроксон, гідроморфону, або оксиморфону або їх фармацевтично прийнятих солей, гідратів і сольватів, сумішей будь-якого з попередніх, і т.п.

40 У певних варіантах реалізації опіюїдний анальгетик - оксикодон, гідроморфон або оксиморфон або їх сіль, така, як наприклад, гідрохлорид. Дозована форма включає приблизно від 5 мг приблизно до 500 мг оксикодону гідрохлориду, приблизно від 1 мг приблизно до 100 мг гідроморфону гідрохлориду, або приблизно від 5 мг до приблизно 500 мг гідрохлориду оксиморфону. Якщо використовуються інші солі, похідні або форми, може використовуватися еквімолярна кількість будь-якої іншої фармацевтично прийнятної солі або похідної, або форми, 45 що включає, але не обмежується гідратами й сольватами, або вільною основою. Дозована форма включає, наприклад, 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 60 мг, або 80 мг, 90 мг, 120 мг або 160 мг оксикодону гідрохлориду або еквімолярну кількість будь-якої іншої фармацевтично прийнятної солі, похідної або форми, включаючи, але не обмежуючись гідратами й сольватами або вільною основою. Дозована форма включає, наприклад, 5 мг, 7,5 50 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30, мг, 40 мг, 45 мг, 60 мг, або 80 мг, 90 мг гідрохлориду оксиморфону або 160 мг, або 120 мг, або еквімолярну кількість будь-якої іншої фармацевтично прийнятної солі, похідної або форми, включаючи, але не обмежуючись гідратами й сольватами або вільною основою. Дозована форма включає, наприклад, 2 мг, 4 мг, 8 мг, 12 мг, 16 мг, 24 мг, 32 мг, 48 мг або 64 мг гідроморфону гідрохлориду або еквімолярну кількість будь-якої іншої фармацевтично 55 прийнятної солі, похідної або форми, включаючи, але не обмежуючись гідратами й сольватами або вільною основою.

60 WO 2005/097801 A1, US 7 129 248 B2 й US 2006/0173029 A1, усі з яких тим самим включені посиланням, описують спосіб одержання оксикодону гідрохлориду, що має рівень 14-гідроксикодіону менше, ніж приблизно 25 млн. ч., переважно менше, ніж приблизно 15 млн.ч., менше, ніж приблизно 10 млн. ч., або менше, ніж приблизно 5 млн. ч., більш переважно менше,

ніж приблизно 2 млн. ч., менше, ніж приблизно 1 млн. ч., менше, ніж приблизно 0,5 млн. ч. або менше, ніж приблизно 0,25 млн. ч.

Термін "млн. ч." як використовується тут, означає "частин на мільйон". Відносно 14-гідроксикодеїнону, "млн. ч." означає частин на мільйон 14-гідроксикодеїнону у певному зразку виробу. Рівень 14-гідроксикодеїнону може бути визначений будь-яким способом, відомим у даній галузі, переважно ВЕРХ аналізом, використовуючи ультрафіолетове виявлення.

У певних варіантах реалізації представленого винаходу, де активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид, використовується оксикодону гідрохлорид, що має рівень 14-гідроксикодеїнону менше, ніж приблизно 25 млн. ч., переважно менше, ніж приблизно 15 млн. ч., менше, ніж приблизно 10 млн. ч., або менше, ніж приблизно 5 млн. ч., більш переважно менше, ніж приблизно 2 млн. ч., менше, ніж приблизно 1 млн. ч., менше, ніж приблизно 0,5 млн. ч. або менше, ніж приблизно 0,25 млн. ч.

У певних інших варіантах реалізації, інші терапевтично активні агенти можуть використовуватися відповідно до представленого винаходу, або в комбінації з опіоїдами або замість опіоїдів. Приклади таких терапевтично активних агентів включають антигістамінні (наприклад, дименгідринат, дифенілгідрамін, хлорфенірамін й дексхлорфеніраміну малеат), нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, напроксен, диклофенак, індометацин, ібупрофен, суліндак, інгібітори ЦОК-2) і ацетамінофен, антиеметики (наприклад, метоклопрамід, метилналтрексон), антиепілептики (наприклад, фенітоїн, мепробамат, нітразепам), вазодилататори (наприклад, ніфедипін, папаверин, дилтіазем й нікардипін), проти кашльові засоби й відхаркувальні засоби (наприклад, фосфат кодеїну), антиастматики (наприклад, теofilін), антациди, спазмолітики (наприклад, атропін, скополамін), антидіабетичні засоби (наприклад, інсулін), сечогінні засоби (наприклад, етакринова кислота, бендрофлутиазид), антигіпотензивні препарати (наприклад, пропранолол, клонідин), гіпотензивні засоби (наприклад, клонідин, метилдофа), бронходилататори (наприклад, альбутерол), стероїди (наприклад, гідрокортизон, тріамцінолон, преднізон), антибіотики (наприклад, тетрациклін), антигемороїдальні, снотворні засоби, психотропні засоби, антидіарейні засоби, муколітики, седативні засоби, деконгенсианти (наприклад псевдоефедрин), проносні засоби, вітаміни, стимулятори (включаючи засоби, що пригнічують апетит, такі як фенілпропаноламін) і канабіноїди, так само, як їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати.

У певних варіантах реалізації винахід відноситься до використання інгібіторів ЦОК-2, як активних агентів у комбінації з опіоїдними анальгетиками або замість опіоїдних анальгетиків, наприклад використовуючи інгібітори ЦОК-2, такі як мелоксикам (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид), як розкрито в патентах US № 10/056,347 й 11/825,938, що тим самим включений посиланням, набуметон (4-(6-метокси-2-нафтил)-2-бутанон), як розкрито в US No. 10/056,348, що тим самим включений посиланням, целококсиб (4-[5-(4-метилфеніл)-3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл] бензолсульфонамід), як розкрито в патенті US № 11/698,394, що тим самим включений посиланням, німесулід (N-(4-нітро-2-феноксифеніл) метансульфонамід), як розкрито в патенті US № 10/057,630, що тим самим включений посиланням, і N-[3-(форміламіно)-4-оксо-6-фенокси-4Н-1-бензопіран-7-іл]метансульфонамід (Т - 614), як розкрито в патенті US № 10/057,632, що тим самим включений посиланням.

Даний винахід також відноситься до дозованих форм, що використовують активні агенти такі, як, наприклад, бензодіазепіни, барбітурати або амфетаміни. Вони можуть бути скомбіновані з відповідними антагоністами.

Термін "бензодіазепіни" відноситься до бензодіазепінів і препаратів, які є похідними бензодіазепіну, які здатні до пригнічення центральної нервової системи. Бензодіазепіни включають, але не обмежуються наступними: алпразолам, бромазепам, хлордіазепоксид, хлоразепат, діазепам, естазолам, флуразепам, галазепам, кетазолам, лоразепам, нітразепам, оксазепам, празепам, квазепам, темазепам, тріазолам, метилфенідат, так само як їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, й суміші. Антагоністи бензодіазепіну, які можуть використовуватися в представленому винаході, включають, але не обмежуються наступними: флумазеніл, так само як фармацевтично прийнятні солі, гідрати, і сольвати.

Барбітурати відносяться до седативно-снотворних препаратів, отриманих з барбітурової кислоти (2,4,6-тріоксогексагідропіримідин). Барбітурати включають, але не обмежуються наступними: амобарбітал, апробарботал, бутабарбітал, буталбітал, метогецитал, мефобарбітал, метарбітал, пентобарбітал, фенобарбітал, секобарбітал і, так само як їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і суміші сольватів. Антагоністи барбітуратів, які можуть використовуватися в представленому винаході, включають, але не обмежуються наступними: амфетаміни, так само як фармацевтично прийнятні солі, гідрати, і сольвати.

Стимулятори відносяться до препаратів, які стимулюють центральну нервову систему. Стимулятори включають, але не обмежуються наступними: амфетаміни, такі як амфетамін, декстроамфетаміновий полімерний комплекс, декстроамфетамін, метамфетамін, метилфенідат, так само як їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, й суміші.

- 5 Антагоністи стимуляторів, які можуть використовуватися в представленому винаході, включають, але не обмежуються наступними: бензодіазепіни, так само як фармацевтично прийнятні солі, гідрати і сольвати, як описано тут.

Короткий опис фігур.

- 10 Фіг. 1 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблеток Прикладу 7,1 перед (ліва сторона) і після (права сторона) тесту міцності на розрив, використовуючи апарат Schleuniger, модель 6D.

Фіг. 2 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблеток Прикладу 7,2 перед (ліва сторона) і після (права сторона) тесту міцності на розрив, використовуючи апарат Schleuniger, модель 6D.

- 15 Фіг. 3 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблеток Прикладу 7,3 перед (ліва сторона) і після (права сторона) тесту міцності на розрив, використовуючи апарат Schleuniger, модель 6D.

- 20 Фіг. 4 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,1 після сплюснення на ручному настільному пресі Carver (гідравлічний пристрій, модель #3912).

Фіг. 5 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,2 після сплюснення на ручному настільному пресі Carver (гідравлічний пристрій, модель #3912).

- 25 Фіг. 6 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,3 після сплюснення на ручному настільному пресі Carver (гідравлічний пристрій, модель #3912).

Фіг. 7 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,1 після 10 нанесених вручну ударів молотка.

- 30 Фіг. 8 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,2 після 10 нанесених вручну ударів молотка.

Фіг. 9 - фотографія, що зображує вид зверху (проекція відповідно товщини таблетки) таблетки Прикладу 7,3 після 10 нанесених вручну ударів молотка.

Фіг. 10 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 13.1.

- 35 Фіг. 11 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 13.2.

Фіг. 12 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 13.3.

Фіг. 13 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 13.4.

Фіг. 14 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 13.5.

Фіг. 15 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 14.1.

- 40 Фіг. 16 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 14.2.

Фіг. 17 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 14.3.

Фіг. 18 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 14.4.

Фіг. 19 - діаграма, що зображує температурний профіль процесів твердіння Прикладу 14.5.

Фіг. 20 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 13.1 (отверділі протягом 30 хвилин, непокріті).

- 45 Фіг. 21 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 13.2 (отверділі протягом 30 хвилин, непокріті).

Фіг. 22 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 13,3 (отверділі протягом 30 хвилин, непокріті).

- 50 Фіг. 23 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 13,4 (отверділі протягом 30 хвилин, непокріті).

Фіг. 24 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 13,5 (отверділі протягом 30 хвилин, непокріті).

- 55 Фіг. 25 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 17.1 (отверділі протягом 15 хвилин при 72 °C, покріті).

Фіг. 26 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 18.2 (отверділі протягом 15 хвилин при 72 °C, покріті).

Фіг. 27 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 14,1 (отверділі протягом 1 год., покріті).

- 60 Фіг. 28 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 14,2 (отверділі протягом 1 год., покріті).

Фіг. 29 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 14,3 (отверділі протягом 1 год., покриті).

Фіг. 30 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 14,4 (отверділі протягом 1 год., покриті).

5 Фіг. 31 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 14,5 (отверділі протягом 1 год., покриті).

Фіг. 32 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 16.1 (отверділі протягом 15 хвилин, покриті).

10 Фіг. 33 - діаграма Прикладу 20 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 16.2 (отверділі протягом 15 хвилин, покриті).

Фіг. 34 - діаграма Прикладу 21 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 16.1 (отверділі протягом 15 хвилин, покриті) і комерційних 60 мг таблетках OxyContin™.

15 Фіг. 35 - діаграма Прикладу 21 визначення твердості вдавлюванням, виконаного на таблетках Прикладу 16,2 (отверділі протягом 15 хвилин, покриті) і комерційних таблетках 80 мг OxyContin™.

Фіг. 36 демонструє середні плазменні концентрації оксикодону проти профілю часу на лінійній шкалі [Популяція: Повний Аналіз (стан харчування)] відповідно до Прикладу 26.

20 Фіг. 37 демонструє середні плазменні концентрації оксикодону проти профілю часу на log-лінійній шкалі [Популяція: Повний Аналіз (стан харчування)] відповідно до Прикладу 26.

Фіг. 38 демонструє середні плазменні концентрації оксикодону проти профілю часу на лінійній шкалі [Популяція: Повний Аналіз (стан голодування)] відповідно до Прикладу 26.

Фіг. 39 демонструє середні плазменні концентрації оксикодону проти профілю часу на log-лінійній шкалі [Популяція: Повний Аналіз (стан голодування)] відповідно до Прикладу 26.

25 Фіг. 40 демонструє характерні зображення подрібнених таблеток 10 мг OxyContin™ і подрібнених таблеток Прикладу 7.2, відповідно до Прикладу 27.

Фіг. 41 демонструє характерні зображення розмелених таблеток Прикладу 7,2 і 10 мг таблеток OxyContin™ до і після 45 хвилин розчинення, відповідно до Прикладу 27.

30 Фіг. 42 демонструє характерні зображення розмелених таблеток Прикладу 7,2 і подрібнених 10 мг таблеток OxyContin™, відповідно до Прикладу 27.

Фіг. 43 демонструє діаграми гранулометричного складу розмелених таблеток (OxyContin™ 10 мг, таблетки Прикладу 7.2 і Прикладу 14,5) відповідно до Прикладу 27.

Деталізований опис.

35 У певних варіантах реалізації, даний винахід спрямований на спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає принаймні наступні стадії:

(а) комбінування принаймні:

40 (1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

(b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення; і

45 c) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, що включає принаймні стадію твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення до температури, що є принаймні температурою розм'якшення згадуваного поліетиленоксиду протягом періоду часу принаймні приблизно 1 хв.

Переважно, твердіння проводиться при атмосферному тиску.

50 У певному варіанті реалізації, даний винахід відноситься до способу одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає принаймні наступні стадії:

(а) комбінування принаймні:

55 (1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення; і

c) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, яка включає принаймні стадію твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення при температурі,

що є принаймні температурою розм'якшення згадуваного поліетиленоксиду протягом періоду часу принаймні 5 хвилин.

Переважно, твердіння проводиться при атмосферному тиску.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на спосіб одержання твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що включає принаймні наступні стадії

(а) комбінування принаймні:

(1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

(b) формування композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення; і

с) твердіння згадуваної матричної композиції пролонгованого вивільнення, що включає принаймні стадію твердіння де згадуваний поліетиленоксид принаймні частково плавиться.

Переважно, твердіння проводиться при атмосферному тиску.

У певних варіантах реалізації композицію формують на стадії b), щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення у формі таблеток. Для формування матричної композиції пролонгованого вивільнення у таблетовану форму може використовуватися спосіб безпосередньої компресії. Безпосереднє пресування - ефективний і простий спосіб формування таблеток, уникаючи технологічної стадії, подібній вологому гранулюванню. Однак, будь-які інші способи виробництва таблеток, відомі у даній галузі можуть використовуватися, такі як вологе гранулювання й наступне пресування гранул, щоб утворити таблетки.

В одному варіанті реалізації, твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення на стадії с) включає принаймні стадію твердіння де, високомолекулярний поліетиленоксид в матричній композиції пролонгованого вивільнення принаймні частково плавиться. Наприклад, принаймні приблизно 20 % або принаймні приблизно 30 % високомолекулярного поліетиленоксиду плавиться в матричних композиціях пролонгованого вивільнення. Переважно, принаймні приблизно 40 % або принаймні приблизно 50 %, більш переважно принаймні приблизно 60 %, принаймні приблизно 75 % або принаймні приблизно 90 % високомолекулярного поліетиленоксиду плавиться в матричних композиціях пролонгованого вивільнення. У переважному варіанті реалізації, розплавляється приблизно 100 % високомолекулярного поліетиленоксиду.

В інших варіантах реалізації твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення на стадії с) включає принаймні стадію твердіння де, матричну композицію пролонгованого вивільнення піддають дії підвищеної температури протягом певного проміжку часу. У таких варіантах реалізації температура, використовувана на стадії с), тобто температура твердіння, принаймні настільки ж висока, як температура розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду. Не бажаючи бути прив'язаним до теорії вважається, що твердіння при температурі, що принаймні настільки ж висока як температура розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, заподіює принаймні адгезування частинок поліетиленоксиду однієї до іншої або навіть сплавлення. Відповідно до деяких варіантів реалізації температура твердіння - принаймні приблизно 60 °C або принаймні приблизно 62 °C, або в діапазоні приблизно від 62 °C приблизно до 90 °C, або приблизно від 62 °C приблизно до 85 °C, або приблизно від 62 °C приблизно до 80 °C, або приблизно від 65 °C приблизно до 90 °C, або приблизно від 65 °C приблизно до 85 °C, або приблизно від 65 °C приблизно до 80 °C. Температура твердіння переважно знаходиться в діапазоні приблизно від 68 °C приблизно до 90 °C, або приблизно від 68 °C приблизно до 85 °C або приблизно від 68 °C приблизно до 80 °C, більш переважно приблизно від 70 °C приблизно до 90 °C або приблизно від 70 °C приблизно до 85 °C, або приблизно від 70 °C приблизно до 80 °C, найбільш переважно приблизно від 72 °C приблизно до 90 °C, або приблизно від 72 °C приблизно до 85 °C, або приблизно від 72 °C приблизно до 80 °C. Температура твердіння може бути принаймні приблизно 60 °C, або принаймні приблизно 62 °C, але менше, ніж приблизно 90 °C, або менше, ніж приблизно 80 °C. Переважно, перебуває у діапазоні приблизно від 62 °C приблизно до 72 °C, особливо приблизно від 68 °C приблизно до 72 °C. Переважно, температура твердіння принаймні настільки ж висока, як нижня межа температурного діапазону розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду або принаймні приблизно 62 °C, або принаймні приблизно 68 °C. Більш переважно, в межах температурного діапазону розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду або принаймні приблизно 70 °C. Ще більш переважно, температура твердіння принаймні настільки ж висока, як верхня межа температурного діапазону розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду або принаймні приблизно 72

°C. В альтернативному варіанті реалізації, температура твердіння вище, ніж верхня межа температурного діапазону розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад температура твердіння - принаймні приблизно 75 °C або принаймні приблизно 80 °C.

У тих варіантах реалізації, де твердіння матричної композиції пролонгованого вивільнення на стадії с) включає принаймні стадію твердіння де, матричну композицію пролонгованого вивільнення піддають дії підвищеної температури протягом певного проміжку часу, цей проміжок часу надалі згадується як час твердіння. Для вимірювання часу твердіння визначали вихідну точку й кінцеву точку стадії твердіння. Для цілей представленого винаходу вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура твердіння досягнута.

У певних варіантах реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала платоподібна форма між вихідною точкою й кінцевою точкою твердіння. У таких варіантах реалізації кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують, наприклад, завершуючи або зменшуючи нагрівання та/або запускаючи наступну стадію охолодження, і поступово знижується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C. Коли температура твердіння досягнута, і стадія твердіння таким чином запущена, відхилення від температури твердіння в ході стадії твердіння можуть зустрічатися. Такі відхилення допустимі, поки вони не перевищують значення приблизно  $\pm 10$  °C, переважно приблизно  $\pm 6$  °C, і більш переважно приблизно  $\pm 3$  °C. Наприклад, якщо температура твердіння повинна бути підтримана принаймні приблизно 75 °C, вимірювана температура може тимчасово збільшитися до значення приблизно 85 °C, переважно приблизно 81 °C і більш переважно приблизно 78 °C, і вимірювана температура може також тимчасово падати до значення приблизно 65 °C, переважно приблизно 69 °C і більш переважно приблизно 72 °C. У випадках більшого зменшення температури та/або у випадку, що температура знижується нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, стадія твердіння припинена, тобто кінцева точка досягнута. Твердіння може бути повторно запущено, знову досягаючи температури твердіння.

В інших варіантах реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала параболічна або трикутна форма між вихідною точкою й кінцевою точкою твердіння. Це означає, що після вихідної точки, тобто точки часу, коли температура твердіння досягнута, подальші збільшення температури досягають максимуму, і потім зменшуються. У таких варіантах реалізації кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура знижується нижче температури твердіння.

У цьому контексті повинно бути відмічено, що залежно від використовуваного для твердіння апарату, що надалі названий як пристрій для твердіння, різні види температур у межах пристрою твердіння можуть бути виміряні, щоб характеризувати температуру твердіння.

У певних варіантах реалізації, стадія твердіння може мати місце в термостаті. У таких варіантах реалізації температуру вимірюють у внутрішній частині термостату. Базуючись на тому, коли стадію твердіння проводять в термостаті, температура твердіння визначена, щоб бути цільовою внутрішньої частини термостату, і вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли внутрішня температура термостату досягає температури твердіння. Кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути (1) точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують й температура у внутрішній частині термостату поступово знижується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, на платоподібному температурному профілі або (2) точкою часу, коли температура внутрішньої частини термостату знижується нижче температури твердіння в параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, стадія твердіння починається, коли температура в термостаті досягає температури твердіння принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, більш переважно принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C. У переважних варіантах реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала плато-подібна форма, де температура твердіння, тобто внутрішня температура термостату, є переважно принаймні приблизно 68 °C, наприклад, приблизно 70 °C або приблизно 72 °C, або приблизно 73 °C, або перебуває в межах в діапазоні приблизно від 70 °C приблизно до 75 °C, і час твердіння перебуває переважно в діапазоні приблизно від 30 хвилин приблизно до 20 годин, більш переважно приблизно від 30 хвилин приблизно до 15 годин, або приблизно від 30 хвилин приблизно до 4 годин, або приблизно від 30 хвилин приблизно до 2 годин. Найбільш переважно, час твердіння перебуває в діапазоні приблизно від 30 хвилин приблизно до 90 хвилин.



У певних інших варіантах реалізації твердіння має місце в пристроях для твердіння, що нагріваються потоком повітря й включають подачу гарячого повітря (вхідний отвір) і вихлопну трубу, як наприклад резервуар для нанесення покриття або псевдозріджений шар. Такі пристрої для твердіння надалі називатимуться конвекційними пристроями для твердіння. У таких пристроях для твердіння можливо вимірювати температуру вхідного повітря, тобто температуру гарячого повітря, що надходить у конвекційний пристрій для твердіння та/або температуру вихідного повітря, тобто температуру повітря, що залишає конвекційний пристрій для твердіння. Також можливо визначити або принаймні оцінити температуру композицій у внутрішній частині конвекційного пристрою для твердіння під час стадії твердіння, наприклад при використанні інфрачервоних інструментів вимірювання температури, таких як інфрачервоний датчик, або вимірюючи температуру, використовуючи температурний зонд, що розміщували у внутрішній частині пристрою для твердіння біля матричних композицій пролонгованого вивільнення. Базуючись на тому, коли стадію твердіння проводять в конвекційному пристрої для твердіння, може бути визначена температура і час твердіння наступним чином.

В одному варіанті реалізації, де час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 1, температура твердіння визначена, щоб бути цільовою температурою вхідного повітря, і вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура вхідного повітря досягає температури твердіння. Кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути (1) точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують й температура вхідного повітря послідовно зменшується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, на платоподібному температурному профілі або (2) точкою часу, коли температура вхідного повітря знижується нижче температури твердіння в параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, стадія твердіння починається відповідно до методу 1, коли температура вхідного повітря досягає температури твердіння принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, більш переважно, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C. У переважному варіанті реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала плато-подібна форма, де температура твердіння, тобто цільова температура вхідного повітря, є переважно принаймні приблизно 72 °C, наприклад приблизно 75 °C, і час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 1, перебуває переважно в діапазоні приблизно від 15 хвилин приблизно до 2 годин, наприклад приблизно 30 хвилин або приблизно 1 год.

В іншому варіанті реалізації, де час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 2, температура твердіння визначена, щоб бути цільовою температурою вихідного повітря, і вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура вихідного повітря досягає температури твердіння. Кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути (1) точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують й температура вихідного повітря послідовно зменшується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, на платоподібному температурному профілі або (2) точкою часу, коли температура вихідного повітря знижується нижче температури твердіння в параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, стадія твердіння починається відповідно до методу 2, коли температура вихідного повітря досягає температури твердіння принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, більш переважно, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C. У переважних варіантах реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала плато-подібна форма, де температура твердіння, тобто цільова температура вихідного повітря, переважно принаймні приблизно 68 °C, принаймні приблизно 70 °C або принаймні приблизно 72 °C, наприклад цільова температура вихідного повітря - приблизно 68 °C, приблизно 70 °C, приблизно 72 °C, приблизно 75 °C або приблизно 78 °C, і час твердіння, що вимірюваний відповідно до методу 2, перебуває переважно в діапазоні приблизно від 1 хв. приблизно до 2 годин, переважно приблизно від 5 хвилин приблизно до 90 хвилин, наприклад час твердіння - 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. У більш переважному варіанті реалізації, час твердіння, що вимірюваний відповідно до методу 2, перебуває в діапазоні приблизно від 15 хвилин приблизно до 1 год.

У подальшому варіанті реалізації, де час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 3, температура твердіння визначена, щоб бути цільовою температурою матричних композицій пролонгованого вивільнення, і вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура матричних композицій пролонгованого вивільнення, які можуть бути виміряні,

наприклад, 14 датчиком, досягає температури твердіння. Кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути (1) точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують й температура матричних композицій пролонгованого вивільнення послідовно зменшується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, на платоподібному температурному профілі або (2) точкою часу, коли температура матричних композицій пролонгованого вивільнення нижче температури твердіння в параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, стадія твердіння починається відповідно до методу 3, коли температура матричних композицій пролонгованого вивільнення досягає температури твердіння принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, більш переважно, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C.

Ще в одному іншому варіанті реалізації, де час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 4, температура твердіння визначена, щоб бути цільовою температурою, вимірюваною, використовуючи температурний зонд, такий як дрітjana термопара, що була розміщена в пристрої для твердіння біля матричних композицій пролонгованого вивільнення, і вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли температура, виміряна використовуючи температурний зонд, що розміщували у пристрої для твердіння біля матричних композицій пролонгованого вивільнення, що досягли температури твердіння. Кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути (1) точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують, і температура, виміряна використовуючи температурний зонд, послідовно зменшується нижче температури твердіння на більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C, на платоподібному температурному профілі або (2) точкою часу, коли температура, виміряна використовуючи температурний зонд, поступово зменшується нижче температури твердіння в параболічному або трикутному температурному профілі. Переважно, стадія твердіння починається відповідно до методу 4, коли температура, виміряна використовуючи температурний зонд, що розміщували у пристрої для твердіння біля матричних композицій пролонгованого вивільнення, що досягли температури твердіння принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, більш переважно, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C. У переважному варіанті реалізації, температурний профіль протягом стадії твердіння показувала плато-подібна форма, де температура твердіння, тобто цільова температура, виміряна використовуючи температурний зонд, що розміщували у пристрої для твердіння біля матричних композицій пролонгованого вивільнення, переважно принаймні приблизно 68 °C, наприклад, приблизно 70 °C, і час твердіння, що вимірюваний відповідно до методу 4, перебуває переважно в діапазоні приблизно від 15 хвилин приблизно до 2 годин, наприклад час твердіння - приблизно 60 хвилин або приблизно 90 хвилин.

Якщо твердіння має місце в конвекційному пристрої для твердіння, час твердіння може бути вимірюваний кожним із способів 1, 2, 3 або 4, У переважному варіанті реалізації час твердіння, вимірюваний відповідно до методу 2.

У певних варіантах реалізації, температура твердіння визначена як цільова гранична температура, наприклад температура твердіння визначена як цільова гранична температура вхідного повітря або цільова гранична температура вихідного повітря. У таких варіантах реалізації вихідна точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли досягнута нижня межа цільової граничної температури, і кінцева точка стадії твердіння визначена, щоб бути точкою часу, коли нагрівання зупиняють або принаймні зменшують, і температура послідовно зменшується нижче нижньої межі цільової граничної температури більше, ніж приблизно 10 °C та/або нижче нижньої межі температури розм'якшення високомолекулярного поліетиленоксиду, наприклад нижче приблизно 62 °C.

Час твердіння, тобто інтервал часу, коли матричну композицію пролонгованого вивільнення піддають дії температури твердіння, що може, наприклад бути виміряна відповідно до способів 1, 2, 3 й 4, як описано вище, є принаймні приблизно 1 хвилиною або принаймні приблизно 5 хвилинами. Час твердіння може змінитися приблизно від 1 хв. приблизно до 24 годин, або приблизно від 5 хвилин приблизно до 20 годин або приблизно від 10 хвилин приблизно до 15 годин, або приблизно від 15 хвилин приблизно до 10 годин, або приблизно від 30 хвилин приблизно до 5 годин залежно від конкретної композиції й складу й температури твердіння. Параметр композиції, час твердіння й температура твердіння вибрані, щоб досягти резистентності щодо пошкодження, як описано тут. Відповідно до певних варіантів реалізації, час твердіння змінюється приблизно від 15 хвилин приблизно до 30 хвилин. Відповідно до

подальших варіантів реалізації, де температура твердіння - принаймні приблизно 60 °C або принаймні приблизно 62 °C, переважно принаймні приблизно 68 °C, принаймні приблизно 70 °C, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C або змінюється приблизно від 62 °C приблизно до 85 °C, або приблизно від 65 °C приблизно до 85 °C, час твердіння - переважно принаймні приблизно 15 хвилин, принаймні приблизно 30 хвилин, принаймні приблизно 60 хвилин, принаймні приблизно 75 хвилин, принаймні приблизно 90 хвилин або приблизно 120 хвилин. У переважних варіантах реалізації, де температура твердіння наприклад принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C або принаймні приблизно 70 °C, переважно принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C, або розташовується приблизно від 62 °C приблизно до 80 °C, приблизно від 65 °C приблизно до 80 °C, приблизно від 68 °C приблизно до 80 °C, приблизно від 70 °C приблизно до 80 °C або приблизно від 72 °C приблизно до 80 °C, час твердіння - переважно принаймні приблизно 1 хвилини або принаймні приблизно 5 хвилин. Більш переважно, час твердіння - принаймні приблизно 10 хвилин, принаймні приблизно 15 хвилин або принаймні приблизно 30 хвилин. У таких певних втіленнях, час твердіння може бути вибраний, щоб бути настільки ж коротким, наскільки можливо, усе ще досягаючи бажаної резистентності щодо пошкодження. Наприклад, час твердіння переважно не перевищує приблизно 5 годин, більш переважно не перевищує приблизно 3 год., і найбільш переважно не перевищує приблизно 2 год. Переважно, час твердіння перебуває в діапазоні приблизно від 1 хв. приблизно до 5 годин, приблизно від 5 хвилин приблизно до 3 годин, приблизно від 15 хвилин приблизно до 2 годин або приблизно від 15 хвилин приблизно до 1 год. Будь-яка комбінація температур твердіння й часу твердіння, як розкрито тут знаходиться в межах представленого винаходу.

У певних варіантах реалізації, композиція піддана температурі твердіння, поки високомолекулярний поліетиленоксид, присутній в матричній композиції пролонгованого вивільнення не досяг своєї температури розм'якшення та/або принаймні частково плавиться. У таких певних втіленнях, час твердіння може бути менше, ніж приблизно 5 хвилин, наприклад час твердіння може змінитися приблизно від 0 хвилин приблизно до 3 годин або приблизно від 1 хв. приблизно до 2 годин або приблизно від 2 хвилин приблизно до 1 год. Миттєве твердіння можливо, вибираючи пристрій твердіння, що дозволяє високомолекулярному поліетиленоксиду швидко нагрітися в матричній композиції пролонгованого вивільнення до принаймні його температури розм'якшення, так, щоб високомолекулярний поліетиленоксид принаймні частково плавився. Такі пристрої для твердіння - наприклад мікрохвильові печі, ультразвукові пристрої, апарат світлового опромінення, такий як апарат ультрафіолетового опромінення, апарат UVЧ або будь-який спосіб, відомий фахівцю в даній галузі.

Фахівець у даній галузі знає, що розмір матричної композиції пролонгованого вивільнення може визначатися заданим часом твердіння й температурою твердіння, щоб досягти бажаної резистентності щодо пошкодження. Не бажаючи бути прив'язаним до будь-якої теорії, вважають, що у випадку великої матричної композиції пролонгованого вивільнення, такої як велика таблетка, необхідний довший час твердіння, щоб провести теплоту у внутрішню частину композиції, ніж у випадку відповідної композиції меншого розміру. Більш висока температура збільшує коефіцієнт теплопровідності й таким чином зменшує заданий час твердіння.

Стадія твердіння с) може мати місце в термостаті. Переважно, стадія твердіння с) має місце в шарі вільно-текучих матричних композицій пролонгованого вивільнення як, наприклад у резервуарі для покриття. Резервуар для нанесення покриття дозволяє відбутися стадії твердіння ефективним способом, з наступною стадією покриття без потреби переміщення дозованих форм, наприклад таблеток. Такий процес може включати стадії:

(а) комбінування принаймні:

(1) принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну вагу принаймні 1000000, і

(2) принаймні одного активного інгредієнта, щоб утворити композицію;

b) формування згадуваної композиції, щоб утворити матричну композицію пролонгованого вивільнення у формі таблеток безпосереднім пресуванням;

c) твердіння згадуваної таблетки шляхом

- піддавання дії шару вільно-текучих таблеток до температури приблизно від 62 °C приблизно до 90 °C, переважно від приблизно 70 °C до приблизно 90 °C протягом інтервалу часу принаймні приблизно 1 хв. або принаймні приблизно 5 хвилин, переважно принаймні приблизно 30 хвилин, у резервуарі для покриття й

- наступного охолодження шару вільно-текучих таблеток до температури нижче приблизно 50 °C; і наступного (d) покриття дозованої форми в згадуваному резервуарі для покриття.

У певних варіантах реалізації, додаткова стадія твердіння може бути здійснена після стадії d) покриття дозованих форм. Додаткова стадія твердіння може бути здійснена, як описано для стадії твердіння с). У таких певних втіленнях, температура твердіння додаткової стадії твердіння - переважно принаймні приблизно 70 °С, принаймні приблизно 72 °С або принаймні приблизно 75 °С, і час твердіння перебуває переважно в діапазоні приблизно від 15 хвилин приблизно до 1 год., наприклад приблизно 30 хвилин.

У певних варіантах реалізації антиоксидант, наприклад, БГТ (бутильований гідрокситолуол) додавали до композиції.

У певних варіантах реалізації стадія твердіння с) приводить до зменшення в густині матричної композиції пролонгованого вивільнення, таким чином, що густина отвердженої матричної композиції пролонгованого вивільнення нижче, ніж густина матричної композиції пролонгованого вивільнення до стадії твердіння с). Переважно, густина отвердженої матричної композиції пролонгованого вивільнення в порівнянні із густиною неотвердженої матричної композиції пролонгованого вивільнення зменшується принаймні на приблизно 0,5 %. Більш переважно, густина отвердженої матричної композиції пролонгованого вивільнення в порівнянні із густиною неотвердженої матричної композиції пролонгованого вивільнення зменшується принаймні на приблизно 0,7 %, принаймні приблизно 0,8 %, принаймні приблизно 1,0 %, принаймні приблизно 2,0 % або принаймні приблизно 2,5 %. Не бажаючи бути прив'язаним до будь-якої теорії, вважають, що матрична композиція пролонгованого вивільнення, внаслідок відсутності підвищеного тиску під час стадії твердіння с), збільшується в об'ємі, що приводить до зменшення густини.

Відповідно до подальшого аспекту винаходу, густина матричної композиції пролонгованого вивільнення у твердій пероральній фармацевтичній дозованій формі пролонгованого вивільнення, переважно у дозованій формі, що містить оксикодону HCl як активний інгредієнт, дорівнює або менше, ніж приблизно 1,20 г/см<sup>3</sup>. Переважно, дорівнює або менше, ніж приблизно 1,19 г/см<sup>3</sup>, дорівнює або менше, ніж приблизно 1,18 г/см<sup>3</sup>, або дорівнює або менше, ніж приблизно 1,17 г/см<sup>3</sup>. Наприклад, густина матричної композиції пролонгованого вивільнення перебуває в діапазоні приблизно від 1,10 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,20 г/см<sup>3</sup>, приблизно від 1,11 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,20 г/см<sup>3</sup>, або приблизно від 1,11 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup>. Переважно перебуває у діапазоні приблизно від 1,12 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup> або приблизно від 1,13 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup>, більш переважно приблизно від 1,13 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,18 г/см<sup>3</sup>.

Густина матричної композиції пролонгованого вивільнення переважно визначена Правилom Архімеда, використовуючи рідину відомої густини ( $\rho_0$ ). Матричну композицію пролонгованого вивільнення спочатку зважували у повітрі й потім занурювали у рідину й зважували. З цих двох зважувань густина  $\rho$  матричної композиції пролонгованого вивільнення може бути визначена рівнянням:

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

де  $\rho$  - густина матричної композиції пролонгованого вивільнення,  $A$  - вага матричної композиції пролонгованого вивільнення в повітрі,  $B$  - вага матричної композиції пролонгованого вивільнення зануреної у рідину, і  $\rho_0$  - густина рідини при даній температурі. Відповідна рідина відомої густини  $\rho_0$  є наприклад гексаном.

Переважно, густина матричної композиції пролонгованого вивільнення вимірюють, використовуючи ваги верхнього завантаження моделі Mettler Толедо # AB 135 - S/FACT, Серія # 1127430072 і набір для визначення густини 33360. Переважно, гексан використовується як рідина відомої густини  $\rho_0$ .

Значення густини всюди у цьому документі відповідають густини матричної композиції пролонгованого вивільнення при кімнатній температурі.

Густина матричної композиції пролонгованого вивільнення переважно відноситься до густини непокритої композиції, наприклад, до густини ядра таблетки. У тих варіантах реалізації, де матрична композиція пролонгованого вивільнення є вкритою, наприклад де, матрична композиція пролонгованого вивільнення піддана стадії покриття d) після стадії твердіння с), густина матричної композиції пролонгованого вивільнення переважно виміряна до виконання стадії покриття, або шляхом видалення покриття з покритої матричної композиції пролонгованого вивільнення й наступним вимірюванням густини непокритої матричної композиції пролонгованого вивільнення.

У вищезгаданих варіантах реалізації, високомолекулярний поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу від 2000000 до 15000000 або від 2000000 до 8000000, може використовуватися.

Зокрема, можуть використовуватися поліетиленоксиди, що мають, базуючись на реологічних вимірюваннях приблизну молекулярну масу 2000000, 4000000, 7000000 або 8000000. Зокрема, поліетиленоксиди, що мають, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу 4000000, можуть використовуватися.

У варіантах реалізації, де композиція додатково включає, принаймні один низькомолекулярний поліетиленоксид є використовуваним поліетиленоксидом, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000, такий, як поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу від 100000 до 900,000 може використовуватися. Додатково, такі низькомолекулярні поліетиленоксиди можуть використовуватися, щоб спроектувати швидкість вивільнення, оскільки поліпшена швидкість вивільнення композиції, що інакше забезпечує швидкість вивільнення, щоб сповільнити для конкретної мети. У таких варіантах реалізації принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу 100000, може використовуватися. У таких певних втіленнях композиції містить принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000 і принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000, де композиція містить принаймні приблизно 10 ваг. % або принаймні приблизно 20 ваг. % поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000. У таких певних втіленнях температура твердіння - менше, ніж приблизно 80 °C або навіть менше, ніж приблизно 77 °C.

У певних варіантах реалізації загальний вміст поліетиленоксиду в композиції становить принаймні приблизно 80 ваг. %. Не бажаючи бути прив'язаним до теорії вважається, що високий вміст поліетиленоксиду забезпечує резистентність щодо пошкодження як описано тут, таку як міцність на розрив і резистентність до спиртової екстракції. Відповідно до певних таких варіантів реалізації винаходу активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид, і композиція включає більше, ніж приблизно 5 ваг. % оксикодону гідрохлориду.

У таких певних втіленнях вміст у композиції принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, становить принаймні приблизно 80 ваг. %. У певних варіантах реалізації вміст у композиції принаймні одного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, становить принаймні приблизно 85 % або принаймні приблизно 90 ваг. %. У таких варіантах реалізації поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 4000000 або принаймні 7000000 може використовуватися. У таких певних втіленнях активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид або гідроморфону гідрохлорид, хоча інші активні агенти можуть також використовуватися відповідно до цього аспекту винаходу, і композиція включає більше, ніж приблизно 5 ваг. % оксикодону гідрохлориду або гідроморфону гідрохлориду.

У певних варіантах реалізації, де кількість лікарського засобу в композиції становить принаймні приблизно 20 ваг. %, вміст поліетиленоксиду може бути настільки ж низьким, як приблизно 75 ваг. %. В іншому варіанті реалізації, де кількість лікарського засобу в композиції перебуває в діапазоні приблизно від 25 ваг. % приблизно до 35 ваг. %, вміст поліетиленоксиду може бути в діапазоні приблизно від 65 ваг. % приблизно до 75 ваг. %. Наприклад, у варіантах реалізації, де кількість лікарського засобу в композиції становить приблизно 32 ваг. %, вміст поліетиленоксиду може скласти приблизно 67 ваг. %. У певних варіантах реалізації винаходу, стеарат магнію додають під час або після процесу твердіння/стадії твердіння, щоб уникнути злипання таблеток. У таких певних втіленнях стеарат магнію доданий наприкінці процесу твердіння/стадії твердіння, перед охолодженням таблеток або під час охолодження таблеток. Інші антиадгезивні засоби, які могли б використовуватися, є тальком, кремнієм, тонкодисперсним кремнієм, колоїдним діоксидом кремнію, стеаратом кальцію, карнаубським воском, довголанцюговими спиртами жирного ряду й воском, таким як стеаринова кислота й стеариловий спирт, мінеральне масло, парафін, мікрокристалічна целюлоза, гліцерин, пропіленгліколь і поліетиленгліколь. Додатково або альтернативно покриття може бути запущене при високій температурі.

У певних варіантах реалізації, де стадія твердіння с) виконана у резервуарі для покриття, злипання таблеток можна уникнути, або липкі таблетки можуть бути відділені, збільшуючи швидкість резервуару під час стадії твердіння або після стадії твердіння, в останньому випадку, наприклад, перед або під час охолодження таблеток. Швидкість резервуару збільшена до швидкості, коли всі таблетки відділені, або не відбувається злипання.

У певних варіантах реалізації винаходу, початкове оболонкове покриття або фракція оболонкового покриття накладена до виконання стадії твердіння с). Це оболонкове покриття забезпечує "покриття" для матричних композицій пролонгованого вивільнення або таблеток, щоб функціонувати як антиадгезивний засіб, тобто, щоб уникнути злипання композицій або таблеток. У таких певних втіленнях оболонкове покриття, що накладено до стадії твердіння, є оболонковим покриттям Opatry. Після стадії твердіння с) може бути виконана наступна стадія оболонкового покриття.

Даний винахід охоплює також будь-яку тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, одержану способом відповідно до будь-якого процесу, як описано вище.

Незалежно, даний винахід також спрямований на тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми пролонгованого вивільнення.

У певних варіантах реалізації винахід спрямований на тверді пероральні фармацевтичні дозовані форми пролонгованого вивільнення, що включають матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплюсненої еталонної таблетки або еталонних мультичастинок.

У таких певних втіленнях таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплюсненої еталонної таблетки або еталонних мультичастинок.

У певних варіантах реалізації, даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки й несплюснена еталонна таблетка або еталонні мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro*, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

У таких певних втіленнях, таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувана сплюснена таблетка або сплюснені мультичастинки й несплюснена еталонна таблетка або еталонні мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro*, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 5 і приблизно 30 ваг. %

активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 5 і приблизно 20 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 10 і приблизно 18 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

У певних варіантах реалізації винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки, забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °С, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % в кожній точці часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С без етанолу, використовуючи сплюснені та несплюснені еталонні таблетки, або сплюснені та несплюснені еталонні мультичастинки, відповідно.

У таких певних втіленнях таблетка або мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 %, або не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де сплюснена або несплюснена таблетка або індивідуальні мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °С, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 15 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С без етанолу, використовуючи сплюснену або несплюснену еталонну таблетку або еталонні мультичастинки, відповідно.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, яка містить активний агент у формі таблеток або мультичастинок, де таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки, забезпечують *in vitro* коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % або 0 % етанолу при 37 °С, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

У таких певних втіленнях, таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням, і де згадувані сплюснені таблетки або сплюснені мультичастинки, забезпечують *in vitro* коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % або 0 % етанолу при 37 °С, між приблизно 5 і приблизно 40 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 5 і приблизно 30 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 5 і приблизно 20 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин, або між приблизно 10 і приблизно 18 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 0,5 годин.

Такі дозовані форми можуть бути одержані, як описано вище.

У певних варіантах реалізації винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

5 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну вагу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт, переважно вибраний з опіїдних анальгетиків; і, де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду. Композиція може також включати принаймні приблизно 85 або 90 ваг. % поліетиленоксиду. Відповідно до певних таких варіантів реалізації винаходу, де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду, активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид або гідроморфону гідрохлорид, і композиція включає більше, ніж приблизно 5 ваг. % оксикодону гідрохлориду або гідроморфону гідрохлориду.

10 У таких певних втіленнях композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

20 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 10 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 85 ваг. % поліетиленоксиду.

25 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

30 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 15 мг або 20 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

35 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 40 мг оксикодону гідрохлориду; і

40 де композиція містить принаймні приблизно 65 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

45 (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 60 мг або 80 мг оксикодону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 60 ваг. % поліетиленоксиду.

50 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

55 (2) 8 мг гідроморфону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 94 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

60



(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 12 мг гідроморфону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 92 ваг. % поліетиленоксиду.

5 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) 32 мг гідроморфону гідрохлориду; і

де композиція містить принаймні приблизно 90 ваг. % поліетиленоксиду.

10 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один активний інгредієнт, переважно вибраний з опіоїдних анальгетиків;

(2) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну вагу принаймні 1000000; і

20 (3) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу менше, ніж 1000000.

У таких певних втіленнях композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду. Композиція може також включати принаймні приблизно 85 або 90 ваг. % поліетиленоксиду. Відповідно до певних таких варіантів реалізації винаходу, де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду, активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид або гідроморфону гідрохлорид, і композиція включає більше, ніж приблизно 5 ваг. % оксикодону гідрохлориду або гідроморфону гідрохлориду. Композиція може також включати 15-30 ваг. % поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 1000000; і 65-80 ваг. % поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу менше, ніж 1000000, або композиції можуть включати принаймні приблизно 20 ваг. % або принаймні приблизно 30 ваг. % або принаймні приблизно 50 ваг. % поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 1000000.

35 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 800000 або принаймні 900,000; і

40 (2) принаймні один активний інгредієнт, вибраний з опіоїдних анальгетиків; і де композиція містить принаймні приблизно 80 ваг. % поліетиленоксиду.

У певних варіантах реалізації винаходу матриця пролонгованого вивільнення має густину, що дорівнює або менше, ніж приблизно 1,20 г/см<sup>3</sup>. У таких певних втіленнях, густина матричної композиції пролонгованого вивільнення дорівнює або менше, ніж приблизно 1,19 г/см<sup>3</sup>, переважно дорівнює або менше, ніж приблизно 1,18 г/см<sup>3</sup> або дорівнює або менше, ніж приблизно 1,17 г/см<sup>3</sup>. Наприклад, густина матричної композиції пролонгованого вивільнення перебуває в діапазоні приблизно від 1,10 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,20 г/см<sup>3</sup>, приблизно від 1,11 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,20 г/см<sup>3</sup>, або приблизно від 1,11 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup>. Переважно перебуває у діапазоні приблизно від 1,12 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup> або приблизно від 1,13 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,19 г/см<sup>3</sup>, більш переважно приблизно від 1,13 г/см<sup>3</sup> приблизно до 1,18 г/см<sup>3</sup>. Переважно, густина визначена правилом Архімеда, як описано вище.

50 У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт; і

60 де матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли підлягає тестуванню на твердість вдавлюванням має силу розтріскування принаймні приблизно 110 N.

У певних варіантах реалізації винаходу матрична композиція пролонгованого вивільнення має силу розтріскування принаймні приблизно 110 N, переважно принаймні приблизно 120 N, принаймні приблизно 130 N або принаймні приблизно 140 N, більш переважно принаймні приблизно 150 N, принаймні приблизно 160 N або принаймні приблизно 170 N, найбільш переважно принаймні приблизно 180 N, принаймні приблизно 190 N або принаймні приблизно 200 N.

У певних варіантах реалізації даний винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

(1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і

(2) принаймні один активний інгредієнт; і

де матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли підлягає тестуванню на твердість вдавлюванням має "глибину проникнення для розкриття тріщини" принаймні приблизно 1,0 мм.

У певних варіантах реалізації винаходу матрична композиція пролонгованого вивільнення має інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" принаймні приблизно 1,0 мм або принаймні приблизно 1,2 мм, переважно принаймні приблизно 1,4 мм, принаймні приблизно 1,5 мм або принаймні приблизно 1,6 мм, більш переважно принаймні приблизно 1,8 мм, принаймні приблизно 1,9 мм, або принаймні приблизно 2,0 мм, найбільш переважно принаймні приблизно 2,2 мм, принаймні приблизно 2,4 мм або принаймні приблизно 2,6 мм.

У таких певних втіленнях винаходу матрична композиція пролонгованого вивільнення має силу розтріскування принаймні приблизно 110 N, переважно принаймні приблизно 120 N, принаймні приблизно 130 N або принаймні приблизно 140 N, більш переважно принаймні приблизно 150 N, принаймні приблизно 160 N або принаймні приблизно 170 N, найбільш переважно принаймні приблизно 180 N, принаймні приблизно 190 N або принаймні приблизно 200 N, та/або інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" принаймні приблизно 1,0 мм або принаймні приблизно 1,2 мм, переважно принаймні приблизно 1,4 мм, принаймні приблизно 1,5 мм або принаймні приблизно 1,6 мм, більш переважно принаймні приблизно 1,8 мм, принаймні приблизно 1,9 мм або принаймні приблизно 2,0 мм, найбільш переважно принаймні приблизно 2,2 мм, принаймні приблизно 2,4 мм або принаймні приблизно 2,6 мм. Комбінація кожного з вищезгаданих значень сили розламування, і інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" включений у межах представленого винаходу.

У таких певних втіленнях матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли підлягає тестуванню на твердість вдавлюванням, протистоїть роботі принаймні приблизно 0,06 J або принаймні приблизно 0,08 J, переважно принаймні приблизно 0,09 J, принаймні приблизно 0,11 J або принаймні приблизно 0,13 J, більш переважно принаймні приблизно 0,15 J, принаймні приблизно 0,17 J або принаймні приблизно 0,19 J, найбільш переважно принаймні приблизно 0,21 J, принаймні приблизно 0,23 J або принаймні приблизно 0,25 J, без розламування.

Параметри "сила розтріскування", "глибина проникнення для розкриття тріщини" й "робота" визначені у тесті у визначення твердості вдавлюванням, як описано вище, використовуючи Texture Analyzer, такий як TA - XT2 Texture Analyzer (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, Нью-Йорк 10583). Сила розтріскування та/або інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" можуть бути визначені, використовуючи непокриту або покриту матричну композицію пролонгованого вивільнення. Переважно, сила розтріскування та/або інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" визначені на непокритій матричній композиції пролонгованого вивільнення. Не бажаючи бути прив'язаним до будь-якої теорії, вважають, що покриття, таке як покриття, накладене на стадії d) виробничого процесу твердої пероральної фармацевтичної дозованої форми пролонгованого вивільнення як описано вище, значно не сприяє спостережуваній силі розтріскування та/або "інтервалу" "глибини проникнення для розкриття тріщини". Тому, сила розтріскування та/або інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини", визначений для конкретної покритої матричної композиції пролонгованого вивільнення, як очікують, не зміняться в основному від значень, визначених для відповідної непокритої матричної композиції пролонгованого вивільнення. У певних варіантах реалізації матрична композиція пролонгованого вивільнення перебуває у формі таблеток або мультичастинок, і таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплюснені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплюснення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплюсненням. Переважно, таблетка або індивідуальні

мультичастинки можуть принаймні бути сплющені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплющення, що відповідає не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплющенням.

Переважно, сплющення таблеток або індивідуальних мультичастинок виконано на настільному пресі, такому, як лабораторний прес типу стоматологічної гладилки, або за допомогою молотка, як описано вище.

У таких певних втіленнях матрична композиція пролонгованого вивільнення перебуває у формі таблеток або мультичастинок, і таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплющені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплющення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплющенням, і де згадувана сплющена таблетка або сплющені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплющеної еталонної таблетки або еталонних мультичастинок. Переважно, таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплющені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплющення, що відповідає не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплющенням, і де згадувана сплющена таблетка або сплющені мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 15 % пунктів у кожному із згадуваних пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності несплющеної еталонної таблетки або еталонних мультичастинок.

У певних варіантах реалізації винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення, що містить матричну композицію пролонгованого вивільнення, де матрична композиція пролонгованого вивільнення перебуває у формі таблеток або мультичастинок, і таблетка або індивідуальні мультичастинки можуть принаймні бути сплющені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплющення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплющенням, і де згадувані сплющені таблетки або сплющені мультичастинки, забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 20 % в кожній точці часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C без етанолу, використовуючи сплющені та несплющені еталонні таблетки або сплющені та несплющені еталонні мультичастинки, відповідно. Переважно, таблетка або мультичастинки можуть принаймні бути сплющені без руйнування, характеризуються товщиною таблетки або індивідуальних мультичастинок після сплющення, що відповідає не більше, ніж приблизно 60 %, або не більше, ніж приблизно 50 %, або не більше, ніж приблизно 40 %, або не більше, ніж приблизно 30 %, або не більше, ніж приблизно 20 %, або не більше, ніж приблизно 16 % товщини таблетки або індивідуальних мультичастинок перед сплющенням, і де сплющена або несплющена таблетка або індивідуальні мультичастинки забезпечують коефіцієнт розчинності *in vitro* при вимірюванні на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF), що містить 40 % етанолу при 37 °C, характеризуються відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 0,5 годин або за 0,5 й 0,75 годин, або за 0,5, 0,75 й 1 год., або за 0,5, 0,75, 1 й 1,5 год. або за 0,5, 0,75, 1, 1,5 й 2 год. розчинення, що відхиляється не більше, ніж

приблизно на 20 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 15 % пунктів у кожному із згаданих пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності, вимірюваного на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C без етанолу, використовуючи сплющену або несплющену еталонну таблетку або еталонних мультчастинок, відповідно.

У таких певних втіленнях матрична композиція пролонгованого вивільнення, коли піддана максимальній силі приблизно 196 N або приблизно 439 N у визначенні твердості таблетки, не руйнується.

Переважно, визначення твердості таблетки, щоб визначити міцність на розрив матричних композицій пролонгованого вивільнення виконано на апараті Schleuniger, як описано вище. Наприклад, міцність на розрив визначена, використовуючи Schleuniger 2E/106 Апарат і застосовуючи силу максимально приблизно 196 N, або Модель 6D Апарату Schleuniger і застосовуючи силу максимально приблизно 439 N.

Також спостерігали, що композиції представленого винаходу - стабільні при зберіганні, де матрична композиція пролонгованого вивільнення, після зберігання при 25 °C й 60 % відносній вологості (BB) або при 40 °C й 75 % відносній вологості (BB) протягом принаймні 1 місяця, більш переважно протягом принаймні 2 місяців, протягом принаймні 3 місяців або протягом принаймні 6 місяців, забезпечують коефіцієнт розчинення, як виміряно на Апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, характеризується відсотком кількості вивільненого активного інгредієнта за 1 годину або за 1 й 2 год., або за 1 й 4 год., або за 1, 2 й 4 год., або за 1, 4 й 12 годин, або за 1, 2, 4 й 8 годин або за 1, 2, 4, 8 й 12 годин розчинення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 15 % пунктів, переважно не більше, ніж приблизно на 12 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 10 % пунктів, більш переважно не більше, ніж приблизно на 8 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 6 % пунктів, найбільш переважно не більше, ніж приблизно на 5 % пунктів у кожному із згаданих пунктів часу від відповідного *in vitro* коефіцієнта розчинності еталонної композиції до зберігання. Переважно, матричну композицію пролонгованого вивільнення зберігають у кількості флаконів, наприклад, 100. Будь-яка комбінація вищезгаданих строків зберігання, пунктів часу розчинення й меж відхилень знаходяться в межах представленого винаходу.

Відповідно до подальшого аспекту стабільності при зберіганні, матрична композиція пролонгованого вивільнення після зберігання при 25 °C й 60 % відносній вологості (BB) або при 40 °C й 75 % відносній вологості (BB) протягом принаймні 1 місяця, більш переважно протягом принаймні 2 місяців, протягом принаймні 3 місяців або протягом принаймні 6 місяців, містить кількість принаймні одного активного інгредієнта в ваг. % щодо вказаного на етикетці активного інгредієнта матричної композиції пролонгованого вивільнення, що відхиляється не більше, ніж приблизно на 10 % пунктів, переважно не більше, ніж приблизно на 8 % пунктів або не більше, ніж приблизно на 6 % пунктів, більш переважно не більше, ніж приблизно 5 % пунктів або не більше, ніж приблизно 4 % пунктів або не більше, ніж приблизно 3 % пунктів від відповідної кількості активного інгредієнта в ваг. % щодо вказаного на етикетці активного інгредієнта матричної композиції пролонгованого вивільнення еталонної композиції до зберігання. Переважно, матричну композицію пролонгованого вивільнення зберігають у кількості флаконів, наприклад, 100. Будь-яка комбінація вищезгаданих строків зберігання й меж відхилень знаходяться в межах представленого винаходу.

Відповідно таким певним варіантам реалізацій активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид.

Переважно, кількість принаймні одного активного інгредієнта в ваг. % щодо вказаного на етикетці активного інгредієнта матричної композиції пролонгованого вивільнення визначена екстрагуванням принаймні одного активного інгредієнта з матричної композиції пролонгованого вивільнення й послідовним аналізом, використовуючи високоефективну рідинну хроматографію. У певних варіантах реалізації, де принаймні один активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид, переважна кількість оксикодону гідрохлориду у ваг. % щодо вказаного на етикетці оксикодону гідрохлориду для матричної композиції пролонгованого вивільнення визначена екстрагуванням оксикодону гідрохлориду з матричної композиції пролонгованого вивільнення сумішшю 1:2 ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при безперервному перемішуванні магнітною мішалкою, поки матрична композиція пролонгованого вивільнення повністю не диспергується або протягом ночі й послідовним аналізом, використовуючи високоефективну рідинну хроматографію, переважно високоефективну рідинну хроматографію зворотної фази. У таких певних втіленнях, де матрична композиція пролонгованого вивільнення перебуває у формі таблеток, переважна кількість оксикодону гідрохлориду в ваг. % щодо вказаного на етикетці оксикодону гідрохлориду для таблеток визначена екстрагуванням оксикодону гідрохлориду із двох наборів десяти таблеток кожний з 900 мл суміші 1:2

ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при безперервному перемішуванні магнітною мішалкою, поки таблетки повністю не диспергуються або протягом ночі й послідовним аналізом, використовуючи вискоефективну рідинну хроматографію, переважно вискоефективну рідинну хроматографію зворотної фази. Переважно, результати тестів - середні значення двох вимірювань.

У певних варіантах реалізації винахід спрямований на тверду пероральну фармацевтичну дозовану форму пролонгованого вивільнення де, дозована форма забезпечує коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між 12,5 й 55 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 1 год., між 25 й 65 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 2 годин, між 45 й 85 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 4 годин і між 55 й 95 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 6 годин, і, довільно, між 75 й 100 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 8 годин. Переважно, дозована форма забезпечує коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між 15 й 45 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 1 год., між 30 й 60 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 2 годин, між 50 й 80 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 4 годин і між 60 й 90 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 6 годин і, довільно, між 80 й 100 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 8 годин. Більш переважно, дозована форма забезпечує коефіцієнт розчинення, виміряний на апараті USP 1 (кошик) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, між 17,5 й 35 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 1 год., між 35 й 55 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 2 годин, між 55 й 75 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 4 годин і між 65 й 85 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 6 годин і, довільно, між 85 й 100 ваг. % активного інгредієнта, вивільненого після 8 годин.

У таких певних втіленнях активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид або гідроморфону гідрохлорид.

Такі дозовані форми можуть бути одержані способом, як описано тут.

У варіантах реалізації, як описано вище, таблетки можуть бути одержані безпосереднім пресуванням композиції й твердінням, принаймні піддаючи згадувану таблетку температурі принаймні приблизно 60 °C, принаймні приблизно 62 °C, принаймні приблизно 68 °C, принаймні приблизно 70 °C, принаймні приблизно 72 °C або принаймні приблизно 75 °C протягом інтервалу часу принаймні приблизно 1 хв., принаймні приблизно 5 хвилин або принаймні приблизно 15 хвилин.

У певних варіантах реалізації винаходу таблетка, як описано вище може покрита шаром порошку поліетиленоксиду, шляхом нанесення на отверділу або неотверділу таблетку порошкового шару поліетиленоксиду, що оточує ядро, і твердіння покритої шаром порошку таблетки, як описано вище. Такий зовнішній шар поліетиленоксиду забезпечує час затримки перед початком вивільнення активного інгредієнта та/або більш повільне вивільнення активного інгредієнта.

У певних варіантах реалізації винаходу одержана бі- або мультишарова таблетка, де принаймні один із шарів містить композицію пролонгованого вивільнення, як описано вище, і принаймні один з інших шарів містить композицію швидкого вивільнення активного інгредієнта, що міститься в композиції пролонгованого вивільнення або другий інший активний інгредієнт. У таких певних втіленнях таблетка - двошарова таблетка з шаром композиції пролонгованого вивільнення, як описано тут і шаром композиції швидкого вивільнення. У таких певних втіленнях, особливо двошарові таблетки, де опіоїдні анальгетики в шарі пролонгованого вивільнення й додатково неопіоїдні анальгетики містяться в шарі швидкого вивільнення. Неопіоїдні анальгетики можуть бути нестероїдними протизапальними засобами, але також і неопіоїдними анальгетиками, такими як ацетамінофен. Ацетамінофен може, наприклад, використовуватися в комбінації з гідрокодоном, як опіоїдним анальгетиком. Такі таблетки можуть бути одержані певними способами пресування таблетки, які дозволяють пресувати принаймні дві композиції, щоб утворити таблетки принаймні із двома різними шарами, кожен з яких містить одну із цих принаймні двох композицій. Наприклад, такі таблетки можуть бути одержані на таблетувальному пресі, заповнюючи компресійний інструмент першою композицією, і пресуючи згадувану першу композицію й наступним заповненням верхньої частини першої пресованої композиції другою композицією й наступним пресуванням цих двох композицій, щоб утворити готову таблетку. Композиція швидкого вивільнення може бути будь-якою композицією, як відомо в даній галузі.

Винахід також охоплює використання високомолекулярного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000, як матеріалу, що утворює матрицю у виробництві твердої пероральної пролонгованого вивільнення дозованої форми, що містить активний інгредієнт, вибраний з опіоїдів для надання

пероральній твердій дозованій формі пролонгованого вивільнення резистентності щодо спиртової екстракції. Використання може бути досягнуте, як описано тут щодо описаного процесу або описаних композицій або будь-яким іншим способом, як загальноприйнятий в даній галузі.

Спостерігалось, що композиції представленого винаходу, що містять високомолекулярний поліетиленоксид, можуть бути сплюснені до густини між приблизно 15 і приблизно 18 % несплюсненої густини й що плоска таблетка відновлюється частково або в основному відновляє свою початкову несплюснену форму під час розчинення, зневажаючи набряканням, що також має місце під час розчинення, тобто густина таблетки збільшується й діаметр суттєво зменшується під час розчинення.

Не бажаючи бути прив'язаним до теорії вважається, що високомолекулярний поліетиленоксид має пам'ять форми й здатність відновити початкову форму після деформації, наприклад після сплюснення, у середовищі, що дозволяє відновлення, таке як водне середовище, використовуване у дослідженнях на розчинність. Ця здатність, як вважають, сприяє резистентності щодо пошкодження, особливо спирторезистентності дозованих форм представленого винаходу.

Винахід також охоплює спосіб лікування, де дозована форма застосовується для лікування захворювання або певного стану пацієнта, що потребує лікування при певному болі й застосування дозованої форми відповідно до винаходу для виробництва медикаменту для лікування захворювання або певного стану пацієнта, що потребує лікування при певному болі.

В одному аспекті представленого винаходу тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення двократного на день застосування, що забезпечує в середньому  $t_{\max}$  від приблизно 2 приблизно до 6 год. або від приблизно 2,5 приблизно до 5,5 год., або від приблизно 2,5 приблизно до 5 год. після призначення при рівноважній концентрації або однократної дози людським суб'єктам. Дозована форма може містити оксикодон або його сіль, або гідроморфон, або його сіль.

В одному аспекті представленого винаходу тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення однократного на день дозування, що забезпечує в середньому  $t_{\max}$  від приблизно 3 приблизно до 10 год. або від приблизно 4 приблизно до 9 год., або від приблизно 5 приблизно до 8 год. після призначення при рівноважній концентрації або однократної дози людським суб'єктам. Дозована форма може містити оксикодон або його сіль, або гідроморфон або його сіль.

В подальшому аспекті представленого винаходу забезпечена тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення двократного на день дозування, де дозована форма включає оксикодон або його сіль в кількості приблизно від 10 мг приблизно до 160 мг, і де дозована форма забезпечує в середньому максимальну плазменну концентрацію ( $C_{\max}$ ) оксикодону приблизно до 240 нг/мл або приблизно від 6 нг/мл приблизно до 240 нг/мл після призначення при рівноважній концентрації або однократної дози людським суб'єктам.

В подальшому аспекті представленого винаходу забезпечена тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення, де дозована форма включає оксикодон або його сіль в кількості приблизно від 10 мг приблизно до 40 мг, і де дозована форма забезпечує в середньому максимальну плазменну концентрацію ( $C_{\max}$ ) оксикодону приблизно від 6 нг/мл приблизно до 60 нг/мл після призначення при рівноважній концентрації або однократної дози людським суб'єктам.

В подальшому аспекті винаходу забезпечена тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення, що є біоеквівалентною комерційному продукту ОхуContin™.

В подальшому аспекті винаходу забезпечена тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення, що є біоеквівалентною комерційному продукту Palladone™ який продавався в Сполучених Штатах в 2005.

В подальшому аспекті винаходу забезпечена тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення, де активний інгредієнт - оксикодону гідрохлорид й де дозована форма містить 10 мг оксикодону гідрохлориду, при тестуванні в порівняльному клінічному дослідженні є біоеквівалентною еталонній таблетці, що містить 10 мг оксикодону гідрохлориду в матричній композиції, що містить:

Гідрохлорид 10,0 мг/таблетку

Оксикодону:

Лактоза (висушена розпиленням):

69,25 мг/таблетку

Повідон:

5,0 мг/таблетку

Eudragit® RS 30D

(твердий):

10,0 мг/таблетку

Triacetin®:

2,0 мг/таблетку

Стеариловий спирт:

25,0 мг/таблетку

Тальк:

2,5 мг/таблетку

Стеарат магнію:

1,25 мг/таблетку;

і де еталонна таблетка виготовлена у відповідності з наступними стадіями:

1. Eudragit® RS 30D й Triacetin® комбінували, пропускаючи через 60 вічко сита, і змішували ножовим міксером приблизно 5 хвилин або до утворення однорідної дисперсії.

2. Оксикодону HCl, лактозу і повідон поміщали в камеру гранулятора/сушарки псевдозрідженого шару (FBD), і суспензію розпилювали на порошок у псевдозрідженому шарі.

3. Після розпилення гранулят пропускали через #12 сито, при необхідності зменшити грудкування.

4. Сухий гранулят поміщали в міксер.

5. Тим часом, необхідну кількість стеарилового спирту розплавляли при температурі приблизно 70°C.

6. Розплавлений стеариловий спирт вводили у гранулят перемішуванням.

7. Вощений гранулят переносили до гранулятора/сушарки псевдозрідженого шару або контейнерів і дозволяли охолотитись до кімнатної температури або нижче.

8. Охолоджений гранулят потім пропускали через #12 сито.

9. Вощений гранулят поміщали в міксер/блендер й змащували необхідною кількістю тальку й стеарату магнію приблизно 3 хвилини.

10. Гранулят пресували у таблетки 125 мг на відповідній таблетувальній машині.

Фармакокінетичні параметри, такі як  $C_{max}$  й  $t_{max}$ ,  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , і т.д. описуючи криву плазми крові можуть бути отримані в клінічних дослідженнях, спочатку призначенням однократної дози активного інгредієнта, наприклад оксикодону певній кількості тестованих осіб, таким як здорові людські суб'єкти. Значення плазми крові індивідуальних тестових осіб потім усереднювали, наприклад середні значення  $AUC$ ,  $C_{max}$  і значення  $t_{max}$  отримані. У контексті представленого винаходу фармакокінетичні параметри, такі як  $AUC$ ,  $C_{max}$  й  $t_{max}$  відносяться до середніх значень. Далі, у контексті представленого винаходу, *in vivo* параметри, такі як значення  $AUC$ ,  $C_{max}$ ,  $t_{max}$ , або аналгетична ефективність відносяться до параметрів або значень, отриманим після призначення при рівноважній концентрації або однократної дози людським пацієнтам.

Значення  $C_{max}$  вказує максимальну концентрацію у плазмі крові активного інгредієнта. Значення  $t_{max}$  вказує точку часу, при якій досягнуте значення  $C_{max}$ . Інакше кажучи,  $t_{max}$  - точка часу максимальної спостережуваної плазменної концентрації.

Значення  $AUC$  (Область Під Кривою) відповідає області кривої концентрації. Значення  $AUC$  - пропорційно кількості активного інгредієнта, абсорбованого в загальний кровообіг, і є отже критерієм біодоступності.

Значення  $AUC_t$  відповідає області під кривою плазменна концентрація - час, від часу призначення до останньої вимірюваної плазменної концентрації й обчислена лінійним логарифмом формули трапецій.

$AUC_{inf}$  - область під кривою плазменна концентрація - час, екстрапольована до нескінченності, і розрахована, використовуючи формулу:

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

де  $C_t$  - остання вимірювана плазменна концентрація, і  $\lambda_z$  - очевидна постійна швидкості кінцевої фази.

$\lambda_z$  - очевидна постійна швидкості кінцевої фази, де  $\lambda_z$  - величина нахилу лінійної регресії логарифму концентрації проти профілю часу протягом кінцевої фази.

$t_{1/2z}$  - очевидний плазменний період напіврозпаду кінцевої фази й звичайно визначається як  $t_{1/2z} = (\ln 2) / \lambda_z$ .

Час затримки оцінений, як точка часу безпосередньо перед першим вимірюваним значенням плазменної концентрації.

Термін "здоровий" щодо людських суб'єктів відноситься до чоловіка або жінки із середніми значеннями росту, ваги й фізіологічних параметрів, таких як кров'яний тиск, і т.д. Здорові людські суб'єкти для цілей представленого винаходу вибрані відповідно до критеріїв включення

й виключення, які базуються на рекомендаціях Міжнародної Конференції для Гармонізації Клінічних досліджень (ICH).

Таким чином, критерії включення включають чоловіків і жінок у віці між 18-50 роками, включно, вагою тіла в межах від 50-100 кг (110 до 220 фунтів) і Індексом Маса Тіла (BMI)  $\geq 18$  й  $\leq 34$  (кг/м<sup>2</sup>), суб'єкти є здоровими й не мають суттєвої патології, як визначено історією захворювання, медичним оглядом, показниками життєво важливих функцій, і електрокардіограмою, жінки фертильного віку повинні використовувати адекватний і достовірний метод контрацепції, такий як сперміцидна піна або гель, внутрішньоматковий засіб, гормональна контрацепція (одні тільки гормональні контрацептиви не є прийнятними), жінки в постменопаузі, повинні мати >1 року постменопаузного періоду і підвищений сироватковий рівень фолікуло-стимулювального гормону (FSH), і суб'єкти згодні харчуватися їжею, що постачається протягом дослідження. Додатковим критерієм включення може бути те, що суб'єкти втримуються від інтенсивного фізичного навантаження протягом усього дослідження й що вони не будуть не будуть розпочинати нову програму або приймати участь у будь-якому інтенсивному фізичному навантаженні.

Критерії виключення включають наступні: вагітні жінки (позитивний тест на людський бета хоріонічний гонадотропін) або лактуючі жінки, будь-яка історія медикаментозної залежності або зловживання алкоголем протягом п'яти років, історії будь-яких станів, при яких можлива інтерференція з абсорбцією лікарського засобу, розподілом, метаболізмом або екскрецією, використанням опіоїдних медикаментів за минулі тридцять (30) днів, історію відомої чутливості до оксикодону, налтрексону або релевантної композиції, будь-яку історію частоті нудоти або блювоти незалежно від етіології, будь-яку історію пароксизмів або травми голови з поточним ускладненням, участь у клінічному дослідженні лікарського засобу протягом цих тридцяти (30) днів, що передують початковій дозі у цьому дослідженні, будь-яке серйозне захворювання протягом цих тридцяти (30) днів, що передують початковій дозі у цьому дослідженні, використання будь-якого лікування, включаючи гормональну замісну терапію щитовидної залози (гормональна контрацепція дозволена), вітаміни, трав'яні, та/або мінеральні добавки, протягом цих 7 днів, що передують початковій дозі, відмова стримуватися від їжі за 10 годин до й 4 год. після призначення або протягом 4 годин після призначення досліджуваних препаратів й повне утримання від кофеїну або ксантину під час кожного обмеження, вживання алкогольних напоїв протягом сорока восьми (48) годин після початкового призначення досліджуваного лікарського засобу (День 1) або в будь-який час після початкового призначення досліджуваного лікарського засобу, історія паління або використання нікотинних продуктів протягом 45 днів після призначення досліджуваного лікарського засобу або позитивний тест на урокотинін, донорство крові або продуктів крові протягом 30 днів до призначення досліджуваних препаратів або в будь-який час дослідження, за винятком вимог протоколу клінічного дослідження, позитивні результати уринарного медикаментозного скринінгу, алкогольного скринінгу при реєстрації кожного періоду, і поверхневий антиген вірусу гепатиту B (HBsAg), антитіло поверхневого антигену вірусу гепатиту B HBsAb (якщо не імунізовано), антитіло вірусу гепатиту C (anti - HCV), позитивний тест на HCl Налоксону, наявність Синдрому Жильбера або будь-якої відомої гепатобіліарної патології й рішення дослідника щодо невідповідності суб'єкта внаслідок причин, наведених вище.

Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення будуть рандомізовані у дослідження.

Зареєстрована популяція - група суб'єктів, які забезпечують згоду на основі повної інформації.

Рандомізована популяція безпеки - група суб'єктів, які рандомізовані, одержує досліджуваний лікарський засіб, і має принаймні одну оцінку безпеки після дозування.

Повний аналіз показників для РК популяції - група рандомізованих суб'єктів, що одержує досліджуваний лікарський засіб, і має принаймні один дійсний показник РК. Суб'єкти, що мають блювоту протягом 12 годин після дозування, могли б бути включені, базуючись на візуальному контролі профілів РК до закриття бази даних. Суб'єкти й профілі/показники, виключені з набору аналізу, будуть зареєстровані в статистично-аналітичній діаграмі.

Для проби на гідрохлорид налоксону, показники життєво важливих функцій і пульсоксиметрія (SPO<sub>2</sub>) отримані до проби на гідрохлорид налоксону. Проба на гідрохлорид налоксону може застосовуватися внутрішньовенно або підшкірно. Для внутрішньовенного шляху голка або канюля повинні залишатися в руці під час призначення. 0,2 мг Налоксону HCl (0,5 мл) застосовуються внутрішньовенною ін'єкцією. Суб'єкт спостерігається протягом 30 секунд для виявлення симптомів або синдромів абстиненції. Потім 0,6 мг Налоксону HCl (1,5 мл) застосовуються внутрішньовенною ін'єкцією. Суб'єкт спостерігається 20 хвилин на



симптоми і синдроми абстиненції. Для підшкірного шляху введення застосовуються 0,8 мг налуксону HCl (2,0 мл), і суб'єкт спостерігається 20 хвилин на симптоми і синдроми абстиненції. Після 20 - хвилинного спостереження отримані показники життєво важливих функцій і  $SpO_2$  після проби на налуксону гідрохлорид.

Показники життєво важливих функцій включають систолічний тиск, діастолічний кров'яний тиск, частоту пульсу, частоту дихання і оральну температуру.

Щодо запитання "Як Ви Почуваєтесь?", суб'єкти повинні запитуватися не "Як Ви Почуваєтесь?", а "чи мали ви будь-які зміни у здоров'ї після скринінгу/після останнього опитування?" при кожному вимірюванні показника життєво важливих функцій. Реакція суб'єкта буде оцінена, щоб визначити, чи потрібно повідомляти про побічний ефект. Суб'єкти будуть також заохочені добровільно повідомити побічні ефекти, що зустрічаються в будь-який інший час дослідження.

Кожен суб'єкт, що одержує харчування протягом дослідження, буде споживати стандартну їжу з високим вмістом жирів відповідно до "Guidance for Industry: Food - Effect Bioavailability and Fed Біоеквівалентність Studies" (US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, December 2002), їжа буде постачатися за 30 хвилин до дозування й буде з'їдена при постійній швидкості за 25-хвилинний період так, щоб вона була закінчена за 5 хвилин перед дозуванням.

Клінічні лабораторні оцінки, виконані в ході клінічних досліджень, включають біохімію (пост принаймні 10 годин), гематологію, серологію, аналіз сечі, скринінг на медикаментозну залежність, і додаткові критерії.

Біохімічні оцінки (пост принаймні 10 годин) включають визначення наступних: альбумін, лужна фосфатаза, аланінамінотрансфераза (аланінтрансфераза, АЛТ), аспартатамінотрансфераза (аспартаттрансфераза, АСТ), кальцій, хлорид, креатинін, глюкоза, неорганічний фосфат, калій, натрій, загальний білірубін, загальний білок, сеча, лактатдегідрогеназа (LDH), прямий білірубін й  $CO_2$ .

Гематологічні оцінки включають визначення гематокриту, гемоглобіну, тромбоцитарного індексу, еритроцитарного індексу, лейкоцитарного індексу, диференціювання лейкоцитів (% й абсолютні): базофіли, еозинофіли, лімфоцити, моноцити й нейтрофіли.

Серологічні оцінки включають наступні визначення: поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg), антитіло поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAb) і антитіло вірусу гепатиту С (anti - HCV).

Оцінки аналізу сечі включають наступні визначення: колір, зовнішній вигляд, глюкоза, кетони, уробіліноген, нітрит, приховану кров, білок, естеразу лейкоцитів, мікроскопічну й макроскопічну оцінку, питому вагу.

Скринінг на медикаментозну залежність включає уринарний скринінг щодо опіатів, амфетамінів, канабіноїдів, бензодіазепінів, кокаїну, котиніну, барбітуратів, фенциклідину, метадону й пропоксифену і тести на алкоголь, такі як алкоголь у крові й тест індикаторної трубки.

Додаткові тести для тільки жінок включають серологічний тест на наявність вагітності, уринарний тест на наявність вагітності й серологічний тест на фолікулін-стимулювальний гормон (FSH).

Деталізований опис переважних варіантів реалізації.

Даний винахід буде тепер більш повно описаний, посилаючись на супутні приклади. Потрібно мати на увазі, однак, що наступний опис має тільки ілюстративний характер й не повинен розглядатися як обмеження винаходу.

Приклад 1

У Прикладі була одержана 200 мг таблетка, що містить 10 мг оксикодону HCl, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид в комбінації з гідроксипропілцелюлозою.

Композиція:

Інгредієнт	мг/одиницю	%
Оксикодону HCl	10	5
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 4000000; Polyox™ WSR-301)	160	80
Гідроксипропіл целюлоза (Klucel™ HXF)	30	15
Всього	200	100

Спосіб одержання:

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Оксикодону HCl, поліетиленоксид й гідроксипропілцелюлозу змішували сухим способом на дволезовому міксері Black & Decker Handy Chopper з 1,5 ємностями чаші.

2. Суміш стадії 1 пресували до цільової ваги на таблетувальній пресувальній машині Manesty Type F 3.

5 3. Таблетки стадії 2 висипали у лоток й вносили у термостат моделі Hotpack 435304 при 70 °C протягом приблизно 14,5 годин, щоб таблетки отверділи.

In vitro тестування включає тестування на резистентність щодо пошкодження (молоток і тест міцності на розрив) і резистентність до спиртової екстракції були виконані таким чином.

10 Таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 2 (лопоть) при 50 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 230 нм. Результати представлені в Таблиці 1,1.

15 Неотверділі таблетки, отверділі таблетки й пошкоджені, тобто сплюснені, отверділі таблетки були протестовані. Отверділі таблетки були сплюснені за допомогою молотка, використовуючи 7 нанесених вручну ударів молотка, щоб надати фізичного пошкодження. Розміри таблетки до і після сплюснення й профілі розчинення були оцінені на окремих зразках. Результати представлені в Таблиці 1,1.

20 Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, отверділі таблетки були піддані тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати також представлені в Таблиці 1,1.

25 Крім того, отверділі таблетки були протестовані in vitro, використовуючи етанол/SGF середовище при концентраціях етанолу 0 %, 20 % й 40 %, щоб оцінити здатність до спиртової екстракції. Тестування було виконано, використовуючи Апарат USP 2 (лопоть) при 50 об/хв в 500 мл середовища при 37 °C, використовуючи спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 220 нм. Типові точки часу включають 0,5 й 1 годину. Результати також представлені в Таблиці 1,2.

Таблица 1.1

		Не пошкоджені, не отверділі	Отверділі	
			Не пошкоджені	Сплюснені 7 ударами молотка
Розміри Таблетки	Товщина (мм)	4,52 <sup>1</sup>	4,39 <sup>1</sup>	2,23 <sup>2</sup>
	Діаметр (мм)	-	7,56 <sup>1</sup>	10,27 <sup>2</sup>
	Міцність на розрив (N)	-	196+ <sup>3</sup>	-
	Діаметр (мм) посттест міцності на розрив	-	7,33 <sup>1</sup>	-
Розчинення (% вивільнення) (n=3 таблеток на посудину)	0,5 год.	13	34	33
	1 год.	18	46	45
	2 год.	28	63	62
	4 год.	43	81	83
	8 годин	65	86	87
	17 годин	85	86	87

<sup>1</sup> n = середнє значення 3 вимірювань

<sup>2</sup> n = середнє значення 5 вимірювань

<sup>3</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувалися,  
n = середнє значення 3 вимірювань

Таблица 1.2

Розчинення (% вивільнення) (n=2 таблеток на посудину)

Час	0 % Концентрація етанолу в SGF		20 % Концентрація етанолу в SGF		40 % Концентрація етанолу в SGF	
	неотверділі	отверділі	неотверділі	отверділі	неотверділі	отверділі
0,5	13	37	13	32	11	33
1	22	50	21	46	22	43

Приклад 2

У Прикладі 2 три різні таблетки 100 мг, що включають 10 й 20 мг Оксикодону HCl одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид й довільно гідроксипропілцелюлозу.

5 Композиції:

	Приклад 2.1	Приклад 2.2	Приклад 2.3
Інгредієнт	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Оксикодону HCl	10	20	10
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	90	80	85
Гідроксипропілцелюлоза (Klucel™ HXF)	0	0	5
Всього	100	100	100

Спосіб одержання:

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

10 1. Оксикодону HCl, поліетиленоксид й гідроксипропілцелюлозу змішували сухим способом на дволезовому міксері Black & Decker Handy Chopper з 1,5 ємностями чаші.

2. Суміш стадії 1 пресували до цільової ваги на таблетувальній пресувальній машині Manesty Type F 3.

15 3. Таблетки стадії 2 висипали у лоток, вносили у термостат моделі Hotpack 435304 при 70-75 °C протягом приблизно 6-9 годин, щоб таблетки отверділи.

In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (настільний прес й тест міцності на розрив) було виконано наступним чином.

20 Отверділі таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 2 (лопоть) при 50 об/хв у 500 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 220 нм. Були протестовані отверділі таблетки й отверділі сплющені таблетки. Таблетки були сплющені, використовуючи 2500 psi на настільному пресі типу стоматологічної гладилки, щоб надати фізичного пошкодження. Результати представлені в Таблиці 2.

25 Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, отверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати представлені в Таблиці 2.

Таблица 2

		Приклад 2.1		Приклад 2.2		Приклад 2.3	
		Не пошкоджені (n=6)	Сплющені настільним пресом	Не пошкоджені (n=2)	Сплющені настільним пресом	Не пошкоджені (n=5)	Сплющені настільним пресом
Розміри Таблетки	Товщина (мм)	3,36	0,58	3,14	0,84	3,48	0,49
	Діаметр (мм)	6,48	12,80	6,58	13,44	6,46	12,86
	Товщина (%)	-	17,3	-	26,8	-	14,0
	Міцність на розрив (N)	196+ <sup>1</sup>	n/a	196+ <sup>1</sup>	n/a	196+ <sup>1</sup>	n/a
Розчинення (%) вивільнення (n=1)	0,5 год.	34	46	42	50	40	56
	1 год.	50	62	57	71	55	72
	2 год.	72	78	78	91	77	89
	4 год.	81	82	95	93	93	100
	8 годин	82	82	95	93	94	100
	12 годин	83	82	96	94	95	101

<sup>1</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались

30 Приклад 3

У Прикладі 3 одержували 200 мг таблетки, що включали 10 мг оксикодону HCl і високомолекулярний поліетиленоксид.

Композиція:

Інгредієнт	мг/одиницю	%
Оксикодону HCl	10	5
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	188	94
Стеарат магнію	2	1
Всього	200	100

Спосіб одержання:

5 Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Оксикодону HCl, Поліетиленоксид і Стеарат магнію змішували сухим способом на дволезовому міксері Black & Decker Handy Chopper з 1,5 ємностями чаші.

2. Суміш стадії 1 пресували до цільової ваги на таблетувальній пресувальній машині Manesty Type F 3.

10 3. Таблетки стадії 2 висипали у лоток, вносили у термостат моделі Hotpack 435304 при 70 °C протягом 1-14 годин, щоб таблетки тверділи.

In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (тест на міцність на розрив) було виконано наступним чином:

15 Таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 220 нм, після твердіння протягом 2, 3, 4, 8, і 14 годин. Розміри неотверділих і отверділих таблеток і результати розчинення представлені в Таблиці 3.

20 Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, отверділі й неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати представлені в Таблиці 3.

Таблиця 3

		Неотверділі <sup>2</sup>	Час твердіння (год.)				
			1 <sup>1</sup>	2 <sup>1</sup>	4 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup>	14 <sup>2</sup>
Розміри Таблетки	Вага (мг)	208	208	209	209	208	210
	Товщина (мм)	4,74	5,17	5,25	5,17	5,17	4,85
	Діаметр (мм)	7,93	7,85	7,80	7,75	7,69	7,64
	Міцність на розрив (N)	176	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>

Розчинення (% вивільнення) (n=2)	0,5 год.	Нетестовані	Нетес- товані	16	11	15	33
	1 год.			23	18	23	50
	2 год.			34	28	36	69
	4 год.			54	45	58	87
	8 годин			81	69	83	93
	12 годин			96	83	92	94

<sup>1</sup> розміри таблетки n=4

<sup>2</sup> розміри таблетки n=10

<sup>3</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.

25 Приклад 4

У Прикладі 4 шість різних таблеток 100 мг (Приклади 4,1-4,6), що містять 10 мг оксикодону HCl були одержані, змінюючи кількість і молекулярну масу використовуваних поліетиленоксидів.

## Композиції:

Інгредієнт	4,1	4,2	4,3	4,4	4,5	4,6
	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку
Оксикодону HCl	10	10	10	10	10	10
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	89,5	79,5	69,5	89,0	0	0
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 100000; Polyox™N10)	0	10	20	0	0	0
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 2000000; Polyox™N-60K)	0	0	0	0	0	89,5
Поліетиленоксид МВ: приблизно 7000000; Polyox™WSR 303)	0	0	0	0	89,5	0

Бутильований гідрокситолуол (БГТ)	0	0	0	0,5	0	0
Стеарат магнію	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Всього	100	100	100	100	100	100

Кількість суміші (г)	125	125	125	125	157,5	155,5
Загальна кількість партії (г) (вироблена кількість)	250	250	250	250	157,5	155,5

5

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Оксикодону HCl і Поліетиленоксид (і БГТ якщо потрібно) змішували сухим способом на дволезовому міксері Black & Decker Handy Chopper.

2. Стеарат магнію додавали до суміші стадії 1 та змішували протягом додаткових 30 секунд.

10 3. Суміш стадії 2 пресували до цільової ваги на таблетувальній пресувальній машині Manesty Type F 3, використовуючи стандартний круглий увігнутий різець (на 0,2656 дюйми)

4. Таблетки стадії 3 поміщали у 15 дюймовий резервуар для покриття (LCDS Vector Laboratory Development Coating System) при 38 об/хв, обладнаний одним дефлектором. Температурний зонд (дротяна термopа) розміщували у резервуарі для покриття біля шару таблеток, щоб контролювати температуру шару. Шар таблеток нагрівали до температури приблизно 70 - приблизно 80 °C (температура може бути отримана з Таблиць 4.1-4.6 для кожного Прикладу) мінімально протягом 30 хвилин і максимум 2 год. Шар таблеток потім охолоджували й вивантажували.

20 In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (міцність на розрив і ударно-молотковий тест) було виконано наступним чином.

Неотверділі таблетки і отверділі при 0,5, 1, 1,5 й 2 год. твердіння були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи Спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 220 нм. Розміри таблетки й результати розчинення, що відповідають відповідному часу твердіння й температурі, представлені в Таблицях 4.1-4.6.

25 Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, отверділі й неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати наведені в Таблиця 4.1-4.6.

30 Додатково, таблетки були сплюснені за допомогою молотка, застосовуючи 10 нанесених вручну ударів молотка, щоб надати фізичного пошкодження (ударно-молотковий тест).

Таблиця 4.1

		Приклад 4.1				
		Неотверділі (n=10)	Час твердіння (год.) (n=5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Розміри Таблетки	Вага (мг)	108	109	108	107	107
	Товщина (мм)	3,64	3,93	3,94	3,90	3,83
	Діаметр (мм)	6,74	6,62	6,57	6,55	6,52
	Міцність на розрив (N)	94	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>	196+ <sup>2</sup>
	Діаметр (мм) посттест міцності на розрив (вимірюваний безпосередньо після тесту)	Роздавлені <sup>1</sup>	5,15	5,38	5,23	5,44
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C температурний зонд у межах резервуару	0 хвилин		19,7	-	-	-
	10 хвилин	-	66,2	-	-	-
	20 хвилин	-	68,6	-	-	-
	30 хвилин	-	73,5	-	-	-
	40 хвилин	-	-	76,9	-	-
	60 хвилин	-	-	78,9	-	-
	90 хвилин	-	-	-	79,8	-
	120 хвилин	-	-	-	-	80,2
n=		3	3	2	2	2
Розчинення (%) вивільнення)	0,5 год.	19	21	18	18	19
	1 год.	30	32	30	29	31
	2 год.	47	49	46	46	50
	4 год.	71	76	70	69	75
	8 годин	93	96	91	89	93
	12 годин	99	99	96	93	96
n=				1	1	1
ударно-молотковий посттест <sup>3</sup> (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)	n/a	1,70	2,18	2,37	2,09	
			2,31	2,06	2,26	
			2,39	2,66	2,28	

<sup>1</sup> Роздавлені і подрібнені таблетки під час тестування міцності на розрив

<sup>2</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнували

<sup>3</sup> Наносячи 10 ударів молотком, таблетки були сплюснені, але не розламувалися на частини, удари молотком надавали деякі розколоті краї.

Таблиця 4.2

		Приклад 4.2				
		Неотверділі (n=10)	Час твердіння (год.) (n=5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Розміри Таблетки	Вага (мг)	108	109	109	109	107
	Товщина (мм)	3,65	3,90	3,92	3,87	3,74
	Діаметр (мм)	6,74	6,61	6,54	6,52	6,46
	Міцність на розрив (N)	93	196 + <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Діаметр (мм) посттест міцності на розрив (вимірюваний роздавлені 2 безпосередньо після тесту)		5,40	5,37	5,36	5,61
	Розслаблений діаметр (мм) посттест міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення)	-	5,60	5,52	5,48	5,73
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C Температурний зонд у межах резервуару	0 хвилин		20,2	-	-	-
	10 хвилин	-	71,6	-	-	-
	20 хвилин	-	74,9	-	-	-
	30 хвилин	-	76,1	-	-	-
	40 хвилин	-	-	79,8	-	-
	60 хвилин	-	-	80,2	-	-
	90 хвилин	-	-	-	76,4	-
	120 хвилин	-	-	-	-	77,5
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	20	20	-	29
	1 год.	-	30	31	-	44
	2 год.	-	47	47	-	66
	4 год.	-	70	70	-	90
	8 годин	-	89	91	-	95
	12 годин	-	92	94	-	94
n=			1	1	1	1
ударно-молотковий посттест (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)	n/a		1,98	2,00	1,80	1,62
			1,96	1,76	2,06	1,95
			1,99	1,79	1,98	1,53

<sup>2</sup> Роздавлені й подрібнені таблетки під час тестування міцності на розрив

<sup>3</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.

Таблиця 4.3

		Приклад 4.3				
		Неотверділі (n=10)	Час твердіння (год) (n=5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Розміри Таблетки	Вага (мг)	108	107	108	108	107
	Товщина (мм)	3,63	3,85	3,82	3,78	3,72
	Діаметр (мм)	6,74	6,61	6,55	6,48	6,46
	Міцність на розрив (N)	91	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196 + <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Діаметр (мм) посттест міцності на розрив тест (вимірюваний безпосередньо після тесту)	Роздавлені <sup>2</sup>	5,58	5,60	5,56	5,72
	Розслаблений діаметр (мм) посттесту міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення)	-	5,77	5,75	5,68	5,82
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C температурний зонд у межах резервуару	0 хвилин		20,3	-	-	-
	10 хвилин	-	71,0	-	-	-
	20 хвилин	-	74,1	-	-	-
	30 хвилин	-	75,9	-	-	-
	40 хвилин	-	-	76,5	-	-
	60 хвилин	-	-	77,8	-	-
	90 хвилин	-	-	-	76,0	-
	120 хвилин	-	-	-	-	80,2
n=			3	3		2
Розчинення (% вивільнення)	0,5 год.	-	22	23	-	33
	1 год.	-	32	35	-	52
	2 год.	-	49	54	-	76
	4 год.	-	70	80	-	93
	8 годин	-	94	95	-	96
	12 годин	-	96	96	-	96
n=			1	1	1	1
ударно-молотковий посттест (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)	n/a		2,16	1,95	1,43	1,53
			1,96	1,85	1,67	1,66
			1,91	2,03	1,65	2,08

<sup>2</sup> Роздавлені й подрібнені таблетки під час тестування міцності на розрив

<sup>3</sup>196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.



Таблиця 4.4

		Приклад 4.4				
		Неотверділі (n=10)	Час твердіння (год.) (n=5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Розміри Таблетки	Вага (мг)	101	101	101	101	101
	Товщина (мм)	3,49	3,75	3,71	3,69	3,70
	Діаметр (мм)	6,75	6,59	6,55	6,55	6,52
	Міцність на розрив (N)	81	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196 + <sup>3</sup>
	Діаметр (мм) посттесту міцності на розрив (вимірюваний безпосередньо після тесту)	роздавлені 2	5,39	5,39	5,39	5,47
	Розслаблений діаметр (мм) посттесту міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення),	-	5,58	5,59	5,58	5,63
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C температурний зонд у межах резервуару	0 хвилин		37,3			
	5 хвилин	-	67,0	-	-	-
	10 хвилин	-	71,8	-	-	-
	20 хвилин	-	74,6	-	-	-
	30 хвилин	-	76,2	-	-	-
	40 хвилин	-	-	77,0	-	-
	60 хвилин	-	-	78,7	-	-
	90 хвилин	-	-	-	80,3	-
	120 хвилин	-	-	-	-	79,3
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	17	16	-	-
	1 год.	-	26	25	-	-
	2 год.	-	41	40	-	-
	4 год.	-	63	59	-	-
	8 годин	-	79	75	-	-
	12 годин	-	82	80	-	-
n=			1	1	1	1
ударно-молотковий посттест (нанесених вручну ударів) Товщина (мм)	(10)	-	2,11	2,42	2,14	2,18
			2,29	2,25	2,28	2,09
			2,32	2,13	2,07	2,36

<sup>2</sup> Роздавлені й подрібнені таблетки під час тестування міцності на розрив.

<sup>3</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.

Таблиця 4.5

		Приклад 4.5				
		Неотверділі (n=10)	Час твердіння (год.) (n=5)			
			0,5	1,0	1,5	2,0
Розміри Таблетки	Вага (мг)	108	108	107	107	107
	Товщина (мм)	3,61	3,87	3,84	3,84	3,84
	Діаметр (мм)	6,74	6,69	6,63	6,61	6,59
	Міцність на розрив (N)	116	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>	196+ <sup>3</sup>
	Діаметр (мм) посттесту міцності на розрив (вимірюваний безпосередньо після тесту)	роздавлені 2	5,49	5,59	5,51	5,54
	Діаметр (мм) посттесту міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення),	-	5,67	5,76	5,67	5,68
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C Температур- ний зонд у межах резервуару	0 хвилин		19,8			
	5 хвилин	-	56,8	-	-	-
	10 хвилин	-	70,0	-	-	-
	20 хвилин	-	74,6	-	-	-
	30 хвилин	-	76,2	-	-	-
	40 хвилин	-	-	77,0	-	-
	60 хвилин	-	-	78,2	-	-
	90 хвилин	-	-	-	80,2	-
	120 хвилин	-	-	-	-	80,3
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	21	20	-	-
	1 год.	-	33	32	-	-
	2 год.	-	51	51	-	-
	4 год.	-	75	76	-	-
	8 годин	-	96	96	-	-
	12 годин	-	100	100	-	-
n=			1	1	1	1
ударно-молотковий посттест (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)		-	2,19	2,31	2,36	2,45
			2,15	2,48	2,42	2,08
			2,10	2,28	2,19	2,28

<sup>2</sup> Роздавлені й подрібнені таблетки під час тестування міцності на розрив

<sup>3</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.

Таблиця 4.6

		Приклад 4.6						
		Час твердіння (n=5)						
		Не отверділі (n=6)	10 хвилин	20 хвилин	0,5 год.	1,0 год.	1,5 год.	2,0 год.
Таблетка, Розміри	Вага (мг)	110	108	108	109	108	109	109
	Товщина (мм)	3,65	3,93	3,89	3,89	3,87	3,85	3,85
	Діаметр (мм)	6,73	6,71	6,63	6,61	6,57	6,55	6,53
	Міцність на розрив (N)	128	196+ <sup>2</sup>					
	Діаметр (мм) посттест міцності на розрив (вимірюваний безпосередньо після тесту)	роздавлені	5,27	5,47	5,51	5,51	5,56	5,63
	Діаметр (мм) після тестування щодо міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення)	-	5,48	5,60	5,67	5,66	5,69	5,76
Процес твердіння Температура таблеткового шару °C Температурний зонд у межах резервуару	0 хвилин		30,8					
	5 хвилин	-	70,5	-	-	-	-	-
	10 хвилин	-	79,5	-	-	-	-	-
	20 хвилин	-	-	79,9	-	-	-	-
	30 хвилин	-	-	-	79,6	-	-	-
	40 хвилин	-	-	-	-	80,0	-	-
	60 хвилин	-	-	-	-	79,8	-	-
	90 хвилин	-	-	-	-	-	80,2	-
	120 хвилин	-	-	-	-	-	-	80,4
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	-	-	19	20	-	-
	1 год.	-	-	-	30	30	-	-
	2 год.	-	-	-	48	51	-	-
	4 год.	-	-	-	73	78	-	-
	8 годин	-	-	-	99	99	-	-
	12 годин	-	-	-	99	102	-	-
n=			1	1	1	1	1	1
ударно-молотковий посттест <sup>3</sup> (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)		-	1,46	2,18	2,45	2,23	2,38	2,42
			1,19	2,20	2,34	2,39	2,26	2,40
			1,24	2,18	2,03	2,52	2,50	2,16

<sup>1</sup> Роздавлена й подрібнена таблетка під час тестування міцності на розрив

<sup>2</sup> 196 + означає, що піддані максимальній силі 196 Ньютонів таблетки не руйнувались.

<sup>3</sup> Таблетки сплюснені, але не розламувались на частини, удари молотком надавали деякі розколоті краї.

Приклад 5

5 У Прикладі 5 одержували три додаткові таблетки, що містять 10 ваг. % оксикодону HCl.  
Композиції:

	Приклад 5.1	Приклад 5.2	Приклад 5.3
Таблетка	мг/одиночку (%)	мг/одиночку (%)	мг/одиночку (%)
Оксикодону HCl	12 (10)	20 (10)	12 (10)
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 4 000 000; Polyox™WSR301)	106,8 (89)	178 (89)	82,8 (69)
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 100 000; Polyox™N10)	0	0	24 (20)
Стеарат магнію	1,2 (1)	2,0 (1)	1,2 (1)
Всього	120	200	120

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Покриття	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку
Плівка білого кольору Орадгу, концентрат покриття формули Y-5-18024-A	3,6 (3)	6,0 (3)	3, (3)

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- Поліетиленоксид пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.
  - Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був заповнений у наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
Оксикодону гідрохлорид\  
Поліетиленоксид N10 (тільки Приклад 5,3)  
Залишковий поліетиленоксид WSR 301
  - Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин (Приклад 5.1) або 20 хвилин (Приклад 5.2) і 15 хвилин (Приклад 5.3) при 1 бар.
  - Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.
  - Матеріали стадії 4 змішували 3 хвилини при відключеному тиску 1 бар.
  - Суміш стадії 5 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.
  - Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 135, 000 trph, використовуючи 9/32 стандартний округлий увігнутий (гладкий) різець.
  - Таблетки стадії 7 завантажували в 48 дюймовий резервуар для покриття Accela-coat при 7 об/хв при завантажуванні резервуару 98,6 кг (Приклад 5.1), 92,2 кг (Приклад 5.2) і 96,9 кг (Приклад 5.3) і шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти приблизно 80 °C (Приклад 5.2 й 5.3) і 75 °C (Приклад 5.1) вхідної температури й затверділи протягом 1 год. при цільовій вхідній температурі.
  - Швидкість резервуару підтримували при 7-10 об/хв, і шар таблеток охолоджували, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 25 °C вхідної температури, поки температура шару не досягає 30-34 °C.
  - Шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °C вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура наближалася до 39 °C і тривала, поки не було досягнуто цільове 3 % збільшення маси.
  - Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена 27 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури 27-30 °C.
  - Таблетки вивантажували.
- In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (міцність на розрив і ударно-молотковий тест) і резистентність до спиртової екстракції були виконані наступним чином.
- Таблетки, отверділі за 0,5 годин, й таблетки, отверділі за 1,0 год. й покриті, були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи Agilent UV/VIS Модель Спектрометра HP8453, УФ при 220 нм. Розміри таблетки й результати розчинення, що відповідають відповідному часу твердіння й температурі, представлені в Таблицях 5.1 до 5.3.

Таблетки, отверділі за 1,0 год. й покриті, були протестовані in vitro, використовуючи етанол/SGF середовище при 40 % концентрації етанолу, щоб оцінити здатність до спиртової екстракції. Тестування було виконано, використовуючи апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи Agilent UV/VIS Модель Спектрометра HP8453, УФ при 230 нм. Результати розчинення таблетки представлені в Таблиці 5.3.

Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, неотверділі таблетки й отверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 439 Ньютонів, використовуючи Модель 6D Апарату Schleuniger, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати наведені в Таблицях 5.1 до 5.3.

Додатково, таблетки були сплюснені за допомогою молотка, застосовуючи 10 нанесених вручну ударів молотка, щоб надати фізичного пошкодження (ударно-молотковий тест).

Таблиця 5.1

		Приклад 5.1				
		Неотверділі	30 хвилин твердіння (n=10)	1 год. твердіння/покриття (n=10)		
Розміри Таблетки	Вага (мг)	119,7 1	120	122		
	Товщина (мм)	3,63 2	3,91	3,88		
	Діаметр (мм)	-	7,03	7,02		
	Міцність на розрив (N)	54 3	439 4	438 4		
	діаметр (мм) пост міцності на розрив	-	4,18	4,26		
Процес твердіння Вхідна температура, °C	10 хвилин	-	75,8	75,8		
	20 хвилин	-	75,1	75,1		
	30 хвилин	-	76,0	76,0		
	40 хвилин	-	-	74,5		
	50 хвилин	-	-	73,5		
	60 хвилин	-	-	75,6		
Розчинення вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	19	19		
	1 год.	-	31	33		
	2 год.	-	47	50		
	4 год.	-	71	76		
	8 годин	-	93	97		
	12 годин	-	99	102		
Ударно-молотковий тест (10 нанесених вручну ударів) виміряна (мм) товщина таблетки до і після тесту (n=3)		-	Перед	після	перед	після
			3,90	1,77	3,87	2,09

<sup>1</sup> Чотирнадцять зразків, взяті у процесі (40 таблеток на кожну вибірку) і кожний зразок усереднений. Наведені значення - середні значення середніх значень.

<sup>2</sup> n=39

<sup>3</sup> n=130

<sup>4</sup> n=10; таблетки не руйнувалися, коли були піддані максимальній силі 438 N/439 N.

Таблиця 5.2

		Приклад 5.2				
		Не отверділі	30 хвилин твердіння (n=10)	1 год. твердіння/покриття (n=10)		
Розміри Таблетки	Вага (мг)	200,4 1	201	206		
	Товщина (мм)	5,50 2	5,92	5,86		
	Діаметр (мм)	-	7,03	7,01		
	Міцність на розрив (N)	85 3	439 4	439 4		
	Діаметр (мм) пост міцності на розрив	-	5,52	5,72		
Процес твердіння Вхідна температура °C	10 хвилин	-	79,7	79,7		
	20 хвилин	-	80,3	80,3		
	30 хвилин	-	79,3	79,3		
	40 хвилин	-	-	79,5		
	50 хвилин	-	-	80,9		
	60 хвилин	-	-	81,0		
Розчинення вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	14	15		
	1 год.	-	23	24		
	2 год.	-	36	38		
	4 год.	-	57	60		
	8 годин	-	83	85		
	12 годин	-	94	95		
ударно-молотковий тест (10 нанесених вручну ударів) виміряна (мм) товщина таблетки до і після тесту (n=3)		-	Перед	Після	Перед	Після
			5,92	2,97	5,91	2,84

<sup>1</sup> Дев'ять зразків, взяті у процесі (40 таблеток на кожну вибірку) і кожний зразок усереднений. Наведені значення - середнє значення середніх значень.

<sup>2</sup>n=27

<sup>3</sup>n=90

<sup>4</sup> n=10; таблетки не руйнувалися, коли були піддані максимальній силі 438 N/439 N.

Таблиця 5.3

		Приклад 5.3				
		Неотверділі	30 хвилин твердіння (n=10)	1 год. твердіння покриття (n=10)		
Розміри Таблетки	Вага (мг)	120,5 <sup>1</sup>	122	125		
	Товщина (мм)	3,64 <sup>2</sup>	3,85	3,77		
	Діаметр (мм)	-	7,03	7,01		
	Міцність на розрив (N)	56 <sup>3</sup>	438 <sup>4</sup>	439 <sup>4</sup>		
	діаметр (мм) пост міцності на розрив	-	3,96	4,28		
Процес твердіння Вхідна температура °C	10 хвилин	-	80,0	80,0		
	20 хвилин	-	82,3	82,3		
	30 хвилин	-	78,9	78,9		
	40 хвилин	-	-	79,5		
	50 хвилин	-	-	79,5		
	60 хвилин	-	-	80,7		
SGF				SGF	40 % EtOH	
Розчинення (%вивільнення) (n=3)	0,5 год.	-	20	23	21	
	1 год.	-	31	37	31	
	2 год.	-	50	58	50	
	4 год.	-	76	86	76	
	8 годин	-	95	100	99	
	12 годин	-	98	100	104	
ударно-молотковий тест (10 нанесених вручну ударів) виміряна (мм) товщина таблетки до і після тесту (n=3)		-	перед	після	перед	після
			3,81	1,63	3,79	1,62

<sup>1</sup> Дванадцять зразків, взяті у процесі (40 таблеток на кожну вибірку) і кожний зразок усереднений. Наведені значення - середнє значення середніх значень.

<sup>2</sup> n=33

<sup>3</sup> n=130

<sup>4</sup> n=10; таблетки не руйнувалися, коли були піддані максимальній силі 438 N/439 N.

Приклад 6

У Прикладі одержували 6 таблеток, що включають Налтрексону гідрохлорид.

Композиції:

Таблетка	мг/одиницю
Налтрексону гідрохлорид	10
Поліетиленоксид (MB: приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	89,0
Стеарат магнію	1,0
Всього	100

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	20
---	----

Покриття	мг/одиницю
Основа покриття Opadry Red оболонка концентрації Y-5-1-15139	3,0
Спеціальне ефективне покриття Opadry FX - Silver формули 62W28547	3,0

- 5 Таблетки одержували, як наведено в Прикладі 5, де Gemco "V" блендер (з 1 бар)-2 cu.ft, 8 позиція роторного таблетувального пресу встановлена на швидкості 24, 000 tph з 9/32 стандартним увігнутим круглим різцем (верхнє/нижнє гладке тиснення) і 24 дюймова машина Compu-Lab для нанесення покриття, були використані. Час змішування на стадії 2 становив 8 хвилин, завантаження резервуару становило 9,2 кг і час твердіння 2 год.

Приклад 7

- 10 Три подальших приклади, кожен з яких містить 10 мг оксикодону гідрохлориду, були одержані й протестовані. Композиції:

Таблетка	Приклад 7.1	Приклад 7.2	Приклад 7.3
	мг/одиницю (%)	мг/одиницю (%)	мг/одиницю (%)
Оксикодону HCl	10 (5)	10 (6,67)	10 (10)
Поліетиленоксид (MB: приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	188 (94)	138,5 (92,3)	69 (69)
Поліетиленоксид (MB: приблизно 100000; Polyox™N10)	0	0	20 (20)
Стеарат магнію	2 (1)	1,5 (1)	1 (1)
Всього	200	150	100

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	100	100	100
---	-----	-----	-----

Оболонкове покриття	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Плівка білого кольору Opadry, концентрат покриття формули Y-5-18024-A	6	4,5	3

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- 15 1. Стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.
2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був заповнений у наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
Гідрохлорид Оксикодону
- 20 Поліетиленоксид N10 (тільки Приклад 7,3)  
Залишковий поліетиленоксид WSR 301
3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.
4. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.
5. Матеріали стадії 4 змішували 3 хвилин при відключеному тиску 1 бар.



6. Суміш стадії 5 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.

7. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 135,000 tph, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний круглий увігнутий (гладкий) різець (Приклад 7,1 й 7,2) і 1/4 дюйм, стандартний круглий увігнутий (гладкий) різець (Приклад 7,3).

8. Таблетки стадії 7 завантажували в 48-дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 97,388 кг (Приклад 7,1), 91,051 кг (Приклад 7,2) і 89,527 кг (Приклад 7,3).

9. Швидкість резервуару була встановлена 7 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря, щоб досягти вхідної температури приблизно 75 °C. Таблетки тверднули при цільовій вхідній температурі протягом 1 год. (Приклад 7,1 й 7,2) і 30 хвилин (Приклад 7,3).

10. Швидкість резервуару підтримували 6-8 об/хв, і шар таблеток охолоджували, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 25 °C вхідної температури, поки вихідна температура не досягає 30-34 °C.

11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °C вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура наближалася до 39 °C і тривала, поки не було досягнуто цільове 3 % збільшення маси.

12. Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена 27 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури 27-30 °C.

13. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (міцність на розрив, ударно-молотковий тест й сплюснені таблетки) і резистентність до спиртової екстракції, так само як тестування на стабільність, було виконано наступним чином.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки (цілі та сплюснені) були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×150 мм, 3 мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера неосновного фосфату калію (3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 й 2,0 год. Додаткові типові точки часу включають 1,0, 4,0 й 12 годин.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки (цілі та сплюснені) були протестовані in vitro, використовуючи етанол/ SGF середовище при концентраціях 0 % й 40 %, щоб оцінити здатність до спиртової екстракції. Тестування було виконано, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×150 мм, 3 мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера неосновного фосфату калію (3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 0,5, 0,75, 1,0, 1,5 й 2,0 год.

Отверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 439 Ньютонів, використовуючи Модель 6D Апарату Schleuniger, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування.

Отверділі таблетки піддавали дії високого тиску, використовуючи настільний прес типу стоматологічної гладилки (гідравлічний пристрій, модель #3912), щоб надати фізичного пошкодження шляхом сплюснення таблеток.

Отверділі таблетки піддавали подальшому тестуванню міцності на розрив застосуванням 10 ударів молотка, щоб надати фізичного пошкодження.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °C/60 % відносна вологість або 40 °C/75 % відносна вологість) протягом певного періоду часу й піддавали наступному тестуванню in vitro, як описано вище. Типові точки часу щодо зберігання включають початковий зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання, типові точки часу щодо тестування на розчинність включають 1,0, 4,0 й 12,0 годин.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали додатковому тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °C/60 % відносна вологість або 40 °C/75 % відносна вологість) протягом певного періоду часу й згодом піддаючи таблетки тестуванню, щоб визначити вміст оксикодону HCl у зразках таблеток у відсотку щодо вказаного на етикетці. Типові точки часу щодо зберігання включають вихідний зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання. Тестований зразок

оксикодону гідрохлорид екстрагували із двох наборів, по десять таблеток кожний 900 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою

- 5 високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °С, використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при рН 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.
- 10 Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали додатковому тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °С/60 % відносна вологість або 40 °С/75 % відносна вологість) протягом певного проміжку часу й згодом піддаючи таблетки тесту оксикодон-ІМ-оксид (ОНО), щоб визначити вміст продукту розкладання оксикодон-ІЧ-оксиду у відсотку відносно оксикодону НСІ вказаному на етикетці. Типові точки часу щодо зберігання включають вихідний зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання. У тесті ОНО оксикодону гідрохлорид і його продукти розкладання були
- 15 екстраговані з набору десяти таблеток 900 мл 1:2 сумішню ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0 × 250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °С,
- 20 використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при рН 3,0 з УФ виявленням при 206 нм. Результати представлені в Таблицях 7.1 до 7.3.

Таблиця 7.1.1

		Приклад 7.1			
		Цілі (n=10)		Сплющені (n=3) (Застосовуючи 15,000 lbs)	
Розміри Таблетки	Вага (мг)	205		207	204
	Товщина (мм)	5,95		1,01 <sup>1</sup>	0,96 <sup>1</sup>
	% Товщина			17,0	16,1
	Діаметр (мм)	7,02		17,13 <sup>2</sup>	17,35 <sup>2</sup>
	Міцність на розрив (N)	≥438 <sup>3</sup>			
	Діаметр (мм) Посттесту міцності на розрив	5,84			
Ударно-молотковий тест перед і після, виміряна (мм) товщина таблетки		перед	після		
		6,04	2,96		
		5,95	3,10		
		6,03	3,32		
		Цілі	Цілі	Сплющені	Сплющені
		SGF	40 % EtOH	SGF	40 % EtOH
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	11	9	17	13
	0,75 год.	15	12	23	18
	1,0 год.	20	16	28	21
	1,5 год.	27	21	36	29
	2,0 год.	34	27	44	35
Цілі					
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	0,5 год.	-			
	1 год.	22			
	2 год.	-			
	4 год.	57			
	8 годин	-			
	12 годин	97			

<sup>1</sup> 3 вимірювання на таблетку<sup>2</sup> 2 вимірювання на таблетку<sup>3</sup> таблетки не розламувалися, коли були піддані максимальній силі 438 Ньютонів

Таблиця 7.1.2

		Тест стабільності Прикладу 7.1				
		Умови зберігання (°C/% ВВ) і період зберігання <sup>1</sup>				
		Початкові	1 Міс. 40/75	2 Міс. 40/75	3 Міс. 25/60	3 Міс. 40/75
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF Тест зразка оксибодону HCl) <sup>2</sup>	1 год.	22	21	21	20	21
	4 год.	57	57	58	56	58
	12 год.	97	98	98	97	97
	Зразок 1	96,6	96,2	97,3	97,1	95,0
	Зразок 2	95,3	97,2	95,7	98,7	96,0
	Середнє	96,0	96,7	96,5	97,9	95,5
Тест ОНО (% оксикодон N-оксиду) <sup>2</sup>		0,02	0,06	0,06	0,04	0,05

<sup>1</sup> [Міс. = місяць (i)]; <sup>2</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 7.2.1.

		Приклад 7.2			
		Цілі (n=10)		Сплющені (n=3) (Застосовуючи 20000 lbs)	
Розміри Таблетки	Вага (мг)	154		154	153
	Товщина (мм)	4,68		0,75 <sup>1</sup>	0,77 <sup>1</sup>
	% Товщина			16,0	16,5
	Діаметр (мм)	7,02		17,14 <sup>2</sup>	16,90 <sup>2</sup>
	Міцність на розрив (N)	438 <sup>3</sup>			
	Діаметр (мм) після тестування щодо міцності на розрив	4,93			

ударно-молотковий тест перед і після виміряна (мм) товщина таблетки		перед	після		
		4,73	2,65		
		4,64	2,95		
		4,67	2,60		
		Повністю	Повністю	Сплющені	Сплющені
		SGF	40 % EtOH	SGF	40 % EtOH
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	14	10	21	15
	0,75 год.	19	14	27	20
	1,0 год.	24	17	33	26
	1,5 год.	33	23	44	36
	2,0 год.	40	29	53	43

Цілі			
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	0,5 год.	-	
	1 год.	26	
	2 год.	-	
	4 год.	67	
	8 годин	-	
	12 годин	98	

<sup>1</sup> 3 вимірювання на таблетку

<sup>2</sup> 2 вимірювання на таблетку

<sup>3</sup> таблетки не розламувалися, коли були піддані максимальній силі 438 Ньютонів

Таблиця 7.2.2

Тест на стабільність Прикладу 7.2								
		Умови зберігання (°C/%ВВ) і період зберігання <sup>1</sup>						
		Початкові	1 Міс. 40/75	2 Міс. 40/75	3 Міс. 25/60	3 Міс. 40/75	6 Міс. 25/60	6 Міс. 40/75
Розчинення (% вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	26	24	22	23	24	25	25
	4 год.	67	66	61	65	64	64	69
	12 годин	98	101	97	98	99	99	97
Тест зразка (% оксидацію HCl) <sup>2</sup>	Зразок 1	97,1	97,7	96,4	98,4	97,3	96,3	94,1
	Зразок 2	96,6	96,6	96,2	98,0	96,9	96,3	94,2
	Середнє число	96,9	97,1	96,3	98,2	97,1	96,3	94,2
Тест ОНО (% оксидон N- оксидації) <sup>2</sup>		0,02	0,08	0,04	0,03	0,04	0,06	0,26

<sup>1</sup> [Міс. = місяць (i)]; <sup>2</sup> щодо вказаного на етикетці оксидону HCl.

Таблиця 7.3.1

		Приклад 7.3		
		Цілі (n=10)		Сплющені (n=3) (Застосовуючи 15,000 lbs)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	103		102
	Товщина (мм)	3,92		0,61 <sup>1</sup> (15,6)
	Діаметр (мм)	6,25		15,36 <sup>2</sup>
	Міцність на розрив (N)	439 <sup>3</sup>		15,24 <sup>2</sup>
	Діаметр (мм) після тестування щодо міцності на розрив	3,80		
	Ударно-молотковий тест, перед і після	Перед 3,90	Після 1,66	

виміряна (мм) товщина таблетки		3,89	1,97		
		3,91	1,56		
		Цілі	Цілі	Сплющені	Сплющені
		SGF	40 % EtOH	SGF	40 % EtOH
Розчинення (% вивільнення) (n=3)	0,5 год.	19	15	26	19
	0,75 год.	25	20	34	25
	1,0 год.	30	25	40	31
	1,5 год.	41	33	51	41
	2,0 год.	50	41	60	50

Цілі					
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	0,5 год.				
	1 год.	32			
	2 год.	-			
	4 год.	83			
	8 годин	-			
	12 годин	101			

<sup>1</sup> 3 вимірювання на таблетку

<sup>2</sup> 2 вимірювання на таблетку

<sup>3</sup> таблетки не розламувалися, коли були піддані максимальній силі 439 Ньютонів.

Таблиця 7.3.2

Тест на стабільність Прикладу 7.3					
		Умови зберігання (°C/% BB) і період зберігання <sup>1</sup>			
		Початкові	1 Міс. 40/75	2 Міс. 40/75	3 Міс. 25/60
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	32	29	30	31
	4 год.	83	76	77	78
	12 годин	101	103	102	103
Тест зразка оксибодону HCl) 2	Зразок 1	99,4	99,4	97,3	101,0
	Зразок 2	98,8	98,9	100,0	101,0
	Середнє	99,1	99,1	98,6	101,0
Тест ONO (% оксибодон N-оксибу) <sup>2</sup>		0,05	0,01	0,01	0,02

<sup>1</sup> [Міс. = місяць (i)]; <sup>2</sup> щодо вказаного на етикетці оксибодону HCl

#### Приклад 8

- Були одержані дві додаткові таблетки оксибодону гідрохлориду вагою 160 мг (Приклади 8.1 і 8.2).
- Композиції:

		Приклад 8.1		Приклад 8.2	
Інгредієнт		мг/одиницю	%	мг/одиницю	%
Підрохлорид Оксибодону		160	25	160	25
Поліетиленоксид (високомолекулярний, марка 301),	марка	476,8	74,5	284,8	44,5
Поліетиленоксид (низькомолекулярний, марка N10),	марка	0	0	192	30
Стеарат магнію		3,2	0,5	3,2	0,5
Всього		640	100	640	100

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- Оксибодону HCl і Поліетиленоксид змішували сухим способом на дво-лезовому міксері Black & Decker Handy Chopper з 1,5 ємностями чаші 30 секунд.
- Додавали стеарат магнію і змішували із сумішшю стадії 1 додатково 30 секунд
- Суміш стадії 2 пресували до цільової ваги на таблетувальній пресувальній машині Manesty Type F 3, використовуючи капсулоподібний різець (7,937×14,290 мм).
- Таблетки стадії 2 висипали у лоток, вносили у термостат моделі Hotpack 435304 при 73 °C протягом 3 годин, щоб таблетки отверділи.

In vitro тестування, включаючи тестування на резистентність щодо пошкодження (тест на міцність на розрив) було виконано наступним чином:

- Таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи Agilent UV/VIS Модель Спектрометра HP8453, УФ при 280 нм, після твердіння протягом 3 годин. Розміри неотверділих і отверділих таблеток і результати розчинення представлені в Таблиці 8.

- Як додатковий тест резистентності щодо пошкодження, отверділі й неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування. Результати представлені в Таблиці 8.

Додатково, таблетки були сплюснені за допомогою молотка, застосовуючи 10 нанесених вручну ударів молотка, щоб надати фізичного пошкодження (ударно-молотковий тест). Результати представлені в Таблиці 8.

Таблиця 8

		Приклад 8.1		Приклад 8.2	
		Неотверділі (n=12)	3 год. твердіння (n=5)	Неотверділі (n=12)	3 год. твердіння (n=10)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	648	648	643	643
	Товщина (мм)	7,07	7,42	7,01	7,20
	Ширина (мм)	7,96	7,97	7,96	7,91
	Міцність на розрив (N)	196 + <sup>1</sup> (n=2)	196+ <sup>1</sup> (n=1)	196+ <sup>1</sup> (n=2)	196+ <sup>1</sup> (n=2)

Розчинення (%) вивільнення)	0,5 год.	Не тестовані	9	Не тестовані	13
	1 год.		15		21
	2 год.		23		35
	4 год.		38		59
	8 годин		60		89
	12 годин		76		92

Ударно-молотковий посттест (10 нанесених вручну ударів) Товщина (мм)	Легко розламуються на куски	-	Легко розламуються на куски	3,80
---	-----------------------------	---	-----------------------------	------

<sup>1</sup> Апарат для визначення твердості був би макс, при 20 + Кр, еквівалентний 196 + Ньютонів (1 Кр = 9,807 Ньютонів), таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

#### Приклад 9

- Були одержані й протестовані три приклади композицій, кожна з яких містила 12 мг гідроморфону гідрохлориду.
- Композиції:

Таблетка	Приклад 9.1 мг/одиночку	Приклад 9.2 мг/одиночку	Приклад 9.3 мг/одиночку
Гідроморфону HCl	12	12	12
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 7000000; Polyox™ WSR 303)	483	681	829,5
Стеарат магнію	5	7	8,5
Всього	500	700	850

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	100	100	100
--	-----	-----	-----

Оболонкове покриття	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку
Стеарат магнію	0, 100	0, 142	0, 170
Плівка білого кольору Opadry, концентрат покриття формули Y-5-18024-A	15	21	25,5

Величина покриття партії (кг)	80	79	80
-------------------------------	----	----	----

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- Гідроморфону HCl і стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.
- Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:  
Приблизно 25 кг поліетиленоксиду WSR 303  
Гідрохлорид гідроморфону  
Приблизно 25 кг поліетиленоксиду WSR 303

3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.  
 4. Залишковий поліетиленоксид WSR 303 завантажували в Gemco "V" блендер.  
 5. Матеріали стадії 4 змішували 10 хвилин при 1 бар.  
 6. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.  
 5 7. Матеріали стадії 6 змішували 3 хвилини при відключеному тиску 1 бар.  
 8. Суміш стадії 7 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.  
 9. Суміш стадії 8 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 133,000 tph, використовуючи ½ дюймовий стандартний округлий увігнутий (гладкий) різець.  
 10 10. Таблетки стадії 9 завантажували в 48 - дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 80 кг (Приклад 9,1 й 9,3) і 79 кг (Приклад 9,2).  
 11. Швидкість резервуару була встановлена при 2 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря, щоб досягти цільової вхідної температури від приблизно 75 °С. Таблетки тверділи протягом 1 год. й 15 хвилин при наступному діапазоні вхідної температури 75-87 °С (Приклад 9.1), 75-89 °С (Приклад 9.2) і 75-86 °С (Приклад 9.3).  
 15 12. На початку охолодження швидкість резервуару збільшували до 7 об/хв, і шар таблеток охолоджували, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 25 °С вхідної температури, поки вихідна температура не досягає 30-34 °С. Під час процесу охолодження додавали стеарат магнію до шару таблеток, щоб зменшити злипання таблеток.  
 20 13. Шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °С вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура наближалася до 39 °С і тривала, поки не було досягнуто цільове 3 % збільшення маси.  
 14. Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена 27 °С, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури 27-30 °С.  
 25 15. Таблетки вивантажували.  
 Приклад 10  
 Була одержана додаткова таблетка, що містить 12 мг гідроморфону гідрохлориду.  
 Композиція:

Таблетка	Приклад 10 мг/одиницю
Гідроморфону HCl	12
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 7000000; Polyox™ WSR 303)	483
Стеарат магнію	5
Всього	500

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	119,98
---	--------

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Гідроморфону HCl і стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.  
 35 2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:  
 Приблизно 60 кг поліетиленоксиду WSR 303  
 Гідрохлорид гідроморфону  
 3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.  
 4. Залишковий поліетиленоксид WSR 303 завантажували в Gemco "V" блендер.  
 40 5. Матеріали стадії 4 змішували 10 хвилин при 1 бар.  
 6. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.  
 7. Матеріали стадії 6 змішували 3 хвилини при відключеному тиску 1 бар.  
 8. Суміш стадії 7 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.  
 9. Суміш стадії 8 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 150,000 tph, використовуючи ½ дюймовий стандартний округлий увігнутий (гладкий) різець.  
 45 10. Таблетки стадії 9 завантажували в 48 - дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 92,887 кг.

11. Швидкість резервуару була встановлена 1,9 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря, щоб досягти цільової вхідної температури від приблизно 80 °С. Таблетки тверділи протягом 2 годин при наступному діапазоні вхідної температури 80-85 °С.

12. Наприкінці твердіння й початку охолодження, шар таблеток почав агломеруватися (злипання таблеток). Швидкість резервуару була збільшена до 2,8 об/хв, але шар таблеток повністю агломерував і був невідновним для покриття.

Передбачається, що агломерації таблеток можна уникнути, наприклад знижуючи температуру твердіння, збільшуючи швидкість резервуару, за допомогою стеарату магнію як антиадгезивного агента, або накладаючи суб-покриття до твердіння.

Однак, деякі таблетки були взяті до охолодження для In vitro тестування, що було виконане наступним чином.

Отверділі таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 2 (лопать) при 75 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С, використовуючи Waters Alliance System, обладнану Waters Novapak C<sub>18</sub> 3,9 мм × 150 мм колонку, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу, SDS і буфера основного монофосфату натрію (pH 2,9). Виявлення здійснювали на детекторі PDA. Типові точки часу включають 1, 2, 4, 8, 12, 18, і 22 год.

Таблиця 10

		Апарат LJSP 2
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	1 год.	19
	2 год.	30
	4 год.	48
	8 годин	77
	12 годин	95
	18 годин	103
	22 год.	104

## Приклад 11

Була одержана додаткова таблетка, що містить 12 мг гідроморфону гідрохлориду.  
Композиція:

Таблетка	мг/одиницю
Гідроморфону HCl	12
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 7000000; Polyox™ WSR 303)	681
Стеарат магнію	7
Всього	700

Загальна величина партії (кг) (вироблена кількість)	122,53
---	--------

Оболонкове покриття	мг/одиницю
Плівка білого кольору Opadry, концентрат покриття формули Y-5-18024-A	21

Величина покриття партії (кг)	80
-------------------------------	----

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Гідроморфону HCl і стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.

2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:



Приблизно 60 кг поліетиленоксиду WSR 303

Гідрохлорид гідроморфону

3. Залишковий поліетиленоксид WSR 303 завантажували в Gemco "V" блендер.

4. Матеріали стадії 4 змішували 10 хвилин при 1 бар.

5. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.

6. Матеріали стадії 5 змішували 3 хвилин при відключеному тиску 1 бар.

7. Суміш стадії 6 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.

8. Суміш стадії 7 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 150, 000 tph, використовуючи <sup>1</sup>/4 дюймовий стандартний округлий увігнутий (гладкий) різець,

9. Таблетки стадії 8 завантажували в 48 - дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 80,000 кг.

10. Швидкість резервуару була встановлена 1,8 об/хв і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря, щоб досягти цільової вхідної температури від приблизно 80 °C. Таблетки тверділи протягом 1,25 годин при наступному діапазоні вхідної температури 75-85 °C.

11. Наприкінці твердіння й початку охолодження, шар таблеток почав агломеруватися (злипання таблеток). Швидкість резервуару була збільшена до 10 об/хв, і таблетки відокремлювалися.

12. Швидкість резервуару підтримувалася приблизно при 10 об/хв, і шар таблеток охолоджували, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 25 °C вхідної температури, поки вихідна температура не досягає 30-34 °C.

13. Шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °C вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура наближалася до 39 °C і тривала, поки не було досягнуто цільове 3 % збільшення маси.

14. Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена при 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена при 27 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури 27-30 °C.

15. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування було виконано наступним чином:

Таблетки, покриті оболонкою були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 2 (лопать) при 75 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C використовуючи Waters Alliance System, обладнану Waters Novapak C<sub>18</sub> 3,9 мм x 150 мм колонку, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу, SDS і буфера основного монофосфату натрію (pH 2,9). Виявлення здійснювали на детекторі PDA. Типові точки часу включають 1, 2, 4, 8, 12, 18, 22, і 24 год. Результати представлені в Таблиці 11.

Таблиця 11

		Апарат USP 2
Розчинення (% вивільнення) (Середнє n=6),	1 год.	12
	2 год.	19
	4 год.	29
	8 годин	46
	12 годин	60
	18 годин	76
	22 год.	84
	24 год.	88

#### Приклад 12

Два подальших приклади композицій, що містять 10 мг оксикодону гідрохлориду, які включають ядро таблетки, як представлено в Прикладі 2.3, були одержані з поліетиленоксидним покриттям, щоб забезпечити пролонговане вивільнення.

Композиція: Ядро таблетки

Інгредієнт	мг/одиночку
Оксикодону HCl	10
Поліетиленоксид (МВ:приблизно 4 000 000; Polyox™WSR301)	85
Гідроксипропілцелюлоза (Klucel™ HXF)	5
Всього ядро таблетки	100

Композиція: Компресійна оболонка на ядро таблетки

	Приклад 12,1	Приклад 12,2
Інгредієнт	мг/одиночку	мг/одиночку
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR301)	200	100
Ядро таблетки	100	100
Загальна вага таблетки	300	200

5

Спосіб одержання:

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Таблетка Прикладу 2,3 використовувалася як ядро таблетки.

10 2. Одно-позиційний таблетувальний прес Тип Manesty F 3 був обладнаний 0,3125 дюймовим округлим стандартним увігнутим гладким різцем.

У прикладі 12.1 приблизно 100 мг Поліетиленоксиду поміщали у прес-форму, ядро таблетки вручну центрували в прес-формі (на вершині шару порошка), додаткові 100 мг поліетиленоксиду поміщали на вершині таблетки в прес-формі.

4. Матеріали пресували вручну шляхом обертання пресувального маховика.

15 5. У прикладі 12.2 приблизно 50 мг поліетиленоксиду поміщали у прес-форму, ядро таблетки вручну центрували в прес-формі (на вершині шару порошка), додаткові 50 мг поліетиленоксиду поміщали на вершині таблетки у прес-формі.

6. Матеріали пресували вручну шляхом обертання пресувального маховика.

20 7. Таблетки стадії 4 і стадії 6 поміщали на тарілку термостату моделі Hotpack 435304 при температурі 75 °C протягом 3 годин для твердіння компресійно покритих таблеток.

In vitro тестування було виконано наступним чином:

25 Таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, використовуючи спектрометр Lambda 20 UV/VIS Perkin Elmer, УФ при 220 нм. Розміри отвердженої компресійно покритої таблетки й результати розчинення представлені в таблиці 12.

Таблиця 12

		Приклад	12.1	Приклад	12.2
Розміри Таблетки	Вага (мг)	304	312	209	210
	Товщина (мм)	5,62	5,73	5,24	5,29
	Діаметр (мм)	9,10	9,10	7,61	7,54

Розчинення вивільнення) (n=2)	0,5 год.	0	1
	1 год.	0	15
	2 год.	1	47
	4 год.	9	95
	8 годин	82	96
	12 годин	97	96

Приклад 13

У Прикладі 13 одержували п'ять різних таблеток 156 мг (Приклади 13,1-13,5), що містять 10, 15, 20, 30 й 40 мг Оксикодону HCl, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид. Композиції:

	Приклад 13.1	Приклад 13.2	Приклад 13.3	Приклад 13.4	Приклад 13.5
Інгредієнт	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Оксикодону HCl	10	15	20	30	40
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Загальна вага ядра таблетки	150	150	150	150	150

Загальна величина партії	10 кг	10 кг	10 кг	10 кг	10 кг
--------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Покриття	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Оболонкове покриття Opadry	6	6	6	6	6
Загальна вага таблетки (мг)	156	156	156	156	156

Величина покриття партії (кг)	8,754	9,447	9,403	8,717	8,902
-------------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

5

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Блендер Patterson Kelly "V" (з 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:

Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301

Гідрохлорид Оксикодону

10

Залишковий поліетиленоксид WSR 301

2. Матеріал стадії 1 змішували 5 хвилин при 1 бар.

3. Стеарат магнію завантажували в "V" блендер.

4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.

5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет.

15

6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу при швидкості 35,000 tph, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний округлий увігнутий (рельєфний) різець.

20

7. Таблетки стадії 6 завантажували в 24 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab у кількості 8,754 кг (Приклад 13.1), 9,447 кг (Приклад 13.2), 9,403 кг (Приклад 13.3), 8,717 кг (Приклад 13.4), 8,902 кг (Приклад 13.5).

8. Температурний зонд (дротяна термopара) розміщували у резервуарі безпосередньо вище шару таблеток так, щоб кінець зонда був біля рухливого шару таблеток.

25

9. Швидкість резервуару була встановлена при 7 об/хв і шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру, щоб досягти цільової температури зонда 75 °C. Вихідна точка твердіння (як описано у способі 4) була ініційована, як тільки температурний зонд вказував приблизно 70 °C (Приклад 13,1-68,3 °C, Приклад 13,2-69,9 °C, Приклад 13,3 й 13,4-70,0 °C і Приклад 13,5-71,0 °C). Як тільки цільова цільова температура зонда була досягнута, вхідна температура була пристосована в міру необхідності, для підтримання цієї цільової температури зонда. Таблетки тверділи протягом 90 хвилин. Швидкість резервуару була збільшена до 12 об/хв приблизно 60 хвилин твердіння (за винятком Прикладу 13.5, швидкість резервуару була підтримана при 7 об/хв протягом твердіння). Зразки були взяті через 30 хвилин, 60 хвилин й 90 хвилин твердіння. Температурний профіль для процесів твердіння для Прикладів 13,1-13,5 представлено в Таблицях 13.1,1-13.5.1 й на фігурах 10-14.

30

10. Наприкінці твердіння додавали стеарат магнію до рухливого шару таблеток як антиадгезивний агент. Кількість доданого стеарату магнію становила 8,75 г (Приклад 13.1), 1,8887 г (Приклад 13.2), 1,8808 г (Приклад 13.3), 1,7400 г (Приклад 13.4) і 1,784 г (Приклад 13.5). Стеарат магнію зважували на лабораторній посудині, і наносили вручну, розтрушуючи порошок поперек рухливого шару таблеток. Швидкість резервуару підтримували при 12 об/хв (Приклад

35

13.5 при 7 об/хв), і шар таблеток охолоджували, встановлюючи вхідну температуру при 21 °С. Шар таблеток охолоджували до вихідної температури  $\leq 41$  °С.

11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 55 °С. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 43 °С, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення маси.

12. Після того, як оболонкове покриття було завершено, швидкість резервуару була зменшена (3-6 об/хв), і вхідна температура була встановлена 21-25 °С, щоб охолодити систему, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні.

13. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи міцність на розрив і вимірювання густини було виконано наступним чином.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин й 60 хвилин, і таблетки, отверділі протягом 90 хвилин і покриті, були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×150 мм, 3 мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера неосновного фосфату калію (3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 й 12,0 годин. Розміри таблетки й результати розчинення, що відповідають відповідному часу твердіння й температурі, представлені в Таблицях 13.1.2-13.5.2.

Неотверділі таблетки, отверділі таблетки й отверділі, покриті оболонкою таблетки були піддані тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 439 Ньютонів, використовуючи Модель 6D Апарату Schleuniger, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування або тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимум 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність до руйнування.

Густина неотверділих таблеток і таблеток, отверділих протягом різних проміжків часу (30, 60 й 90 хвилинні зразки), була визначена правилом Архімеда, використовуючи ваги верхнього завантаження моделі Mettler Толодо # AB 135 - S/FACT, Серія # 1127430072 і набір для визначення густини 33360, відповідно до наступної процедури:

1. Установка вагів Толодо Mettler з набором для визначення густини.

2. Заповнення мензурки прийнятного розміру (200 мл) гексаном.

3. Зважування таблетки у повітрі й реєстрація ваги, як Вага А.

4. Перенесення тієї ж самої таблетки на більш низьке кільце в межах мензурки, заповненої гексаном.

5. Визначення ваги таблетки в гексані й реєстрація ваги, як Вага В.

6. Виконання обчислення густини відповідно до рівняння,

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

де  $\rho$ : Густина таблетки.

A: Вага таблетки на повітрі B: Вага таблетки зануреної у рідину.

$\rho_0$ : Густина рідини при даній температурі (густина гексана при 20 °С=0,660 г/мл (Merck Index))

7. Реєстрація густини.

Значення густини, про які повідомляють - середні значення 3 таблеток і усі відносяться до непокритих таблеток.

Результати представлені в наступних Таблицях.

Таблиця 13.1.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 13.1

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхідна температура (°C)	Фактична вхідна температура (°C) <sup>2</sup>	Температура зонда (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	Коментарі
0	-	27	26,9	26,8	25,7	
10	-	75	74,9	59,5	56,8	
15	0	85	84,8	68,3	65,5	Початок твердіння
20	5	85	84,7	71	68,4	
26	11	85	84,8	72,8	70,1	
30	15	85	84,8	74	70,9	
45	30	83	83	74,8	74,7	30 хвилинний зразок
55	40	81	81,2	74,8	76	
61	46	81	81,2	74,7	75,9	
65	50	81	81	74,8	75,8	
70	55	81	81	74,7	75,8	
75	60	81	81,1	75	75,9	60 хвилинний зразок
85	70	81	81,1	74,6	75,8	
95	80	81	81,1	74,8	75,9	
105	90	81	80,9	74,9	76	Завершення твердіння 90 хвилинний зразок
112	-	21	35,3	49	55,6	
128	-	21	33,4	32	-	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 4, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході; <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 13.1.2

		Приклад 13.1			
		Неотверділі (n=5)	30 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	153	153	152	158
	Товщина (мм)	4,63	4,98	4,89	4,89
	Діаметр (мм)	7,14	7,00	6,98	6,98
	Міцність на розрив (N)	80	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	438 <sup>2</sup>
			n=3	n=3	n=6
Розчинення (% вивільнення) SGF	1 год.	-	25 (9,5)	24 (8,4)	27 (7,3)
	2 год.	-	39 (7,7)	39 (8,7)	43 (6,6)
	4 год.	-	62 (7,0)	62 (5,8)	67 (6,8)
	8 годин	-	89 (4,7)	91 (5,0)	92 (2,9)
	12 годин	-	100 (3,3)	100 (3,6)	101 (2,4)

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

<sup>2</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 438 N.

Таблиця 13.2.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 13.2

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхідна температура (°C)	Фактична вхідна температура (°C) <sup>2</sup>	Температура зонда (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	Коментарі
0	-	23	22,7	26,1	23,8	
5	-	85	81	55,7	51,1	
10	-	85	85,1	63,7	62,3	
21	0	85	84,8	69,9	69,1	Початок твердіння
31	10	85	85,1	72,4	70,9	
41	20	85	85,1	73,7	72,5	
51	30	82	82	74,8	75,8	30 хвилинний зразок
61	40	82	81,9	75	76,2	
71	50	81	81	74,8	75,9	
81	60	81	80,8	75	75,9	60 хвилинний зразок
91	70	81	81	74,9	76	
101	80	80,5	80,5	74,8	75,8	
111	90	80,5	80,5	74,8	75,7	Завершення твердіння 90 хвилинний зразок
118	-	21	23,1	50	55,1	
131	-	21	22,4	34,1	37,7	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 4, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході; <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 13.2.2

Приклад 13.2					
		Неотверділі (n=5)	30 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	152	153	152	157
	Товщина (мм)	4,69	4,99	4,90	4,84
	Діаметр (мм)	7,14	6,98	6,95	6,95
	Міцність на розрив (N)	62	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
			n=6	n=6	n=6
Розчинення (% вивільнення) SGF	1 год.	-	23 (10,6)	22 (8,5)	25 (5,2)
	2 год.	-	38 (10,1)	37 (7,7)	41 (4,6)
	4 год.	-	64 (9,5)	61 (8,1)	65 (3,6)
	8 годин	-	92 (6,8)	90 (4,6)	91 (2,4)
	12 годин	-	100 (3,4)	100 (3,2)	99 (2,9)

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

Таблиця 13.3.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 13.3:

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхідна температура (°C)	Фактична вхідна температура (°C) <sup>2</sup>	Температура зонда (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	Коментарі
0	-	25	24,9	27,8	26,2	
5	-	90	85	58,2	53,9	
10	-	90	89,8	67	65,1	
13	0	90	90,1	70	68,3	Початок твердіння
23	10	90	90	74,6	72,2	
33	20	86	85,9	74,7	73,4	
43	30	83	83,1	75,4	76,5	30 хвилинний зразок
53	40	82	82,1	74,9	76,3	
63	50	81,5	81,8	75	76,4	
73	60	81,5	81,5	74,7	76,1	60 хвилинний зразок
83	70	81,5	81,5	75	76,1	
93	80	81,5	81,6	75	76,1	
103	90	81,5	81,3	75	76,1	Завершення твердіння 90 хвилинний зразок
109	-	21	35,5	50	57,5	
121	-	21	22,6	33,8	39,3	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 4, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході; <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термопара), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 13.3.2

		Приклад 13.3			
		Неотверділі (n=5)	30 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	154	154	152	160
	Товщина (мм)	4,56	4,85	4,79	4,77
	Діаметр (мм)	7,13	7,01	6,96	6,98
	Міцність руйнування (N)	83	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
Розчинення (%) SGF			n=6	n=6	n=6
	1 год.	-	22 (5,8)	26 (9,2)	23 (5,7)
	2 год.	-	37 (6,4)	42 (8,6)	39 (4,7)
	4 год.	-	61 (6,3)	67 (6,3)	64 (3,7)
	8 годин	-	90 (4,5)	93 (3,3)	92 (2,7)
	12 годин	-	99 (3,1)	101 (2,2)	101 (1,8)

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

Таблиця 13.4.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 13.4:

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхідна температура (°C)	Фактична вхідна температура (°C) <sup>2</sup>	Температура зонда (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	Коментарі
0	-	25	25	24,6	23,4	
5	-	90	85	46,8	51	
10	-	90	89,9	56,6	63,8	
15	-	90	89,8	68,5	68,7	
16	0	90	90,1	70	69,5	Початок твердіння
26	10	90	90	73,6	72,9	
36	20	86	86	75,4	76,8	
46	30	84	84	75,4	77,2	30 хвилинний зразок
56	40	83	82,9	75,1	76,8	
66	50	82	81,4	74,8	76,6	
76	60	82	81,7	74,7	76,3	60 хвилинний зразок
86	70	82	82,1	75	76,3	
96	80	82	82,1	75,1	76,3	
106	90	82	82,1	75,1	76,4	Завершення твердіння 90 хвилинний зразок
112	-	21	33,8	55,9	50	
126	-	21	22,1	31,6	34,6	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 4, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході; <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopара), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 13.4.2

		Приклад 13.4			
		Неотверділі (n=5)	30 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150	151	150	159
	Товщина (мм)	4,43	4,73	4,67	4,68
	Діаметр (мм)	7,13	7,00	6,97	7,00
	Міцність на розрив (N)	65	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6	n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF	1 год.	-	29 (3,2)	25 (7,9)	24 (5,5)
	2 год.	-	47 (3,1)	42 (6,7)	41 (5,2)
	4 год.	-	71 (2,4)	67 (5,2)	67 (6,2)
	8 годин	-	92 (2,5)	92 (4,3)	94 (3,2)
	12 годин	-	99 (2,1)	100 (2,8)	101 (2,2)

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.



Таблиця 13.5.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 13.5:

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхідна температура (°C)	Фактична вхідна температура, (°C) <sup>2</sup>	Температура зонда (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	Коментарі
0	-	80	69,2	39,8	35,6	
10	-	90	80,2	64,9	65,6	
20	0	90	90,2	70,9	71	Початок твердіння
25	5	90	89,9	71,7	72,4	
30	10	90	90,1	72,8	73,4	
35	15	85	87,1	74,1	76,1	
50	30	85	85	75,2	77,5	30 хвилинний зразок
60	40	83	83,2	74,7	76,8	
80	60	83	83,1	75,1	76,5	60 хвилинний зразок
90	70	83	83	75,3	76,6	
100	80	80	79,1	74,4	76	
110	90	80	80,1	73,6	74,7	Завершення твердіння 90 хвилинний зразок
115	-	21	39,6	55,6	59,4	
120	-	21	24,5	41,5	45,2	
125	-	21	23	37,7	40,7	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 4; <sup>2</sup> температура, виміряна на вході; <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), "температура, виміряна на виході.

Таблиця 13.5.2

		Приклад 13.5				
		Неотверділі (n=5)	30 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння (n=5)	90 хвилин твердіння, покріті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	156	157	154	153	158
	Товщина (мм)	4,45	4,66	4,57	4,52	4,51
	Діаметр (мм)	7,12	7,06	7,04	7,03	7,08
	Міцність на розрив (N)	90	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>	438 <sup>1</sup>

Продовження таблиці 13.5.2

	Розслаблений діаметр (мм) після тестування щодо міцності на розрив (NLT 15 хвилинний період розслаблення)	-	4,57	4,68	4,69	4,67
				n=6		n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF	1 год.	-	28 (5,0)	29 (5,9)	-	26 (1,4)
	2 год.	-	45 (5,2)	45 (5,6)	-	42 (1,4)
	4 год.	-	69 (4,8)	70 (4,4)	-	68 (2,0)
	8 годин	-	93 (4,2)	94 (4,0)	-	94 (4,0)
	12 годин	-	98 (3,9)	102 (5,2)	-	99 (5,1)

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 438 N.

Таблиця 13.6

	Густина (г/см <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>				Зміна густини після твердіння (%) <sup>2</sup>
	Неотверділі	30 хвилин твердіння	60 хвилин твердіння	90 хвилин твердіння	
Приклад 13.1	1,172	1,131	1,134	1,137	-2,986
Приклад 13.2	1,174	1,137	1,137	1,140	-2,896
Приклад 13.3	1,179	1,151	1,152	1,152	-2,290
Приклад 13.4	1,182	1,167	1,168	1,172	- 0,846
Приклад 13.5	1,222	1,183	1,183	1,187	-2,864

<sup>1</sup> значення густини - середнє значення вимірювань 3 таблеток;<sup>2</sup> зміна густини після того, як твердіння відповідає спостережуваній зміні густини в % таблеток, отверділих протягом 90 хвилин у порівнянні з неотверділими таблетками.

#### Приклад 14

- 5 У Прикладі 14 п'ять різних таблеток 156 мг (Приклади 14.1-14.5), що містять 10, 15, 20, 30 й 40 мг оксикодону HCl одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид, партією більшого розміру в порівнянні із Прикладом 13.

## Композиції:

	Приклад 14.1	Приклад 14.2	Приклад 14.3	Приклад 14.4	Приклад 14.5
Інгредієнт	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку
Оксикодону HCl	10	15	20	30	40
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™ WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Загальна вага ядра таблетки	150	150	150	150	150

Загальна величина партії	100 кг	100 кг	100 кг	100 кг	100 кг
--------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Покриття	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку	мг/одиночку
Оболонкове покриття Opadry	6	6	6	6	6
Загальна вага таблетки (мг)	156	156	156	156	156

Величина покриття партії (кг)	97,480	98,808	97,864	99,511	98,788
-------------------------------	--------	--------	--------	--------	--------

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- 5 1. Стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окрему відповідну ємність.
2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301
- 10 3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.
4. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.
5. Матеріали стадії 4 змішували 3 хвилин при відключеному тиску 1 бар.
6. Суміш стадії 5 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.
7. Суміш стадії 6 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при  
15 135,000 tph, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний округлий увігнутий (рельєфний) різець.
8. Таблетки стадії 7 завантажували в 48 - дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 97,480 кг (Приклад 14.1), 98,808 кг (Приклад 14.2), 97,864 кг (Приклад 14.3), 99,511 кг (Приклад 14.4) і 98,788 кг (Приклад 14.5).
- 20 9. Швидкість резервуару була встановлена при 7 об/хв і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря щоб досягти температури вхідного повітря 75 °C. Таблетки тверднули при цільовій вхідній температурі протягом 1 год. (Приклади 14.1-14.5). Вихідна точка, використовувана для визначення часу твердіння відповідно до методу 1, була точкою, коли вхідна температура досягла цільової температури 75 °C. Температурний профіль для процесів твердіння Прикладів 14.1-14.5 представлено в Таблицях 14.1.1-14.5.1 й на фігурах 15-19.
- 25 10. Швидкість резервуару підтримували при 7 об/хв для Прикладів 14.2, 14.4 й 14.5. Швидкість резервуару була збільшена до 10 об/хв для Прикладу 14.1 і до 8 об/хв для прикладу 14.3. Для Прикладів 14.2-14.5 додавали 20 г стеарату магнію як антиадгезивний засіб. Шар таблеток охолоджували, повільно знижуючи вихідний температурний режим (Приклад 14.1) або негайно встановлюючи вихідний температурний режим 25 °C (Приклад 14.2) або 30 °C (Приклади 14.3 до 14.5) до досягнення вихідної температури 30-34 °C.
- 30 11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °C вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура наближалася до 39 °C і тривала, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення маси.
- 35 12. Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена при 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена при 27 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури 27-30 °C.
13. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи міцність на розрив і на стабільність було виконано наступним чином:

Таблетки, отверділі протягом 1 год. й покриті, були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С. Зразки були проаналізовані високоефективною зворотно-фазовою рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×150 мм, 3 мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера неосновного фосфату калію (3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 й 12,0 годин. Розміри таблетки й результати розчинення, що відповідають відповідному часу твердіння й температурі, представлені в Таблицях 14.1.2 до 14.5.2.

Неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °С/60 % відносна вологість або 40 °С/75 % відносна вологість) протягом певного періоду часу й наступному тестуванню in vitro як описано вище. Типові точки часу щодо зберігання включають вихідний зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання, типові точки часу щодо тестування на розчинність включають 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 й 12,0 годин.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали додатковому тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °С/60 % відносна вологість або 40 °С/75 % відносна вологість) протягом певного періоду часу й згодом піддаючи таблетки тестуванню, щоб визначити вміст оксикодону HCl у зразках таблеток у відсотках відносно вказаного на етикетці. Типові точки часу щодо зберігання включають вихідний зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання. Тестований зразок оксикодону гідрохлорид екстрагували із двох наборів, по десять таблеток кожний 900 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0× 250 мм, 5 μm колонці, підтримуваний при 60 °С, використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.

Отверділі, покриті оболонкою таблетки піддавали додатковому тестуванню на стабільність, зберігаючи їх в 100 балонах при різних умовах зберігання (25 °С/60 % відносна вологість або 40 °С/75 % відносна вологість) протягом певного проміжку часу й згодом піддаючи таблетки тесту оксикодон-N-оксид (ONO), щоб визначити вміст продукту розкладання оксикодон-N-оксиду і невідомі продукти розкладання у ваговому відсотку відносно оксикодону HCl, вказаному на етикетці. Типові точки часу щодо зберігання включають вихідний зразок (тобто до зберігання), один місяць, два місяці, три місяці й шість місяців зберігання. У тесті ONO, оксикодону гідрохлорид і його продукти розкладання були екстраговані з набору десяти таблеток 900 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5(μm колонці, підтримуваний при 60 °С, використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 206 нм.

Густина неотверділих таблеток, отверділих таблеток і отверділих/покритих таблеток була визначена як описано у Прикладі 13.

Результати представлені в наступних Таблицях.

Таблиця 14.1.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 14.1.

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темпер. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темпер. (°C)	Фактична вихідна темпер. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	-	-	-	7	Завантаження резервуару, початок нагрівання
20	-	65	57	56	7	
21	-	65,0			7	
28	-	70,0			7	
30	-	72,0	64	63	7	
36	0	75,0	65	65	7	Початок твердіння 0 хвилинний зразок
43	7	73,2			7	
46	10	73	67	67		
51	15	72,2			7	15 хвилинний зразок
56	20	71,8	67	67	8	
66	30	75,0	68	68	8	30 хвилинний зразок
76	40	73,0	68	68	8	
81	45	74,8			8	45 хвилинний зразок
86	50	74,3	69	69	8	
92	56	72,3			8	
96	60	71,0	69	69	8	Завершення твердіння, 60 хвилинний зразок, стеарат магнію не використовувався, початок охолодження, потік таблеток був липким
101	-	62,0			8	Запуск потоку таблеток, щоб одержати in bulk
104	-	59,2			9	Потік таблеток in bulk дуже насичений (таблетковий шар пластиами)
106	-	57	62	62	10	
109	-	54,9			9	Потік таблеток in bulk ненасичений, але ще достатній
110	-	53,2			8	Повернення до нормального потоку таблетки
116	-	48,0	58	58	8	
126	-	29,0	30	46	7	
132	-	24,0	30	33	7	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 14.1.2

		Приклад 14.1		
		Неотверділі	60 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150 (n=120)	150	158
	Товщина (мм)	4,42 (n=5)	4,71	4,75
	Діаметр (мм)	7,14 (n=5)	7,05	7,07
	Міцність на розрив (N)	68 (n=100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6
Розчинення вивільнення) SGF (%)	1 год.	-	-	25
	2 год.	-	-	42
	4 год.	-	-	67
	8 годин	-	-	94
	12 годин	-	-	101

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

Таблиця 14.1.3

Тест стабільності Прикладу 14.1, зберігання при 25 °C/60 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початкові	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF (%)	1 год.	25	24	24	23	23
	2 год.	42	40	38	38	39
	4 год.	67	64	61	61	64
	8 годин	94	90	87	89	90
	12 годин	101	99	94	100	97
Тест зразка (мг оксибодону HCl)	Зразок 1	9,8	9,8	9,8	9,8	9,7
	Зразок 2	9,8	9,9	9,8	9,9	9,8
	Середнє число	9,8	9,8	9,8	9,9	9,8
Тест розпаданн продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпаданн продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.1.4

Тест стабільності Прикладу 14.1, зберігання при 40 °C/75 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	25	25	25	24	23
	2 год.	42	-	41	38	39
	4 год.	67	66	63	62	64
	8 годин	94	-	89	88	90
	12 годин	101	100	96	98	96
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	9,8	9,8	9,7	9,6	9,8
	Зразок 2	9,8	10,0	9,7	9,8	9,8
	Середнє число	9,8	9,9	9,7	9,7	9,8
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодону (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.2.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 14.2

Загальний період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	18	50	20	7	Завантаження резервуару, початок нагрівання
1	-	41,0			7	
5	-		50,0	62,0		
8	-	67,7	51,0	50,5	7	поступово пристосований вихідний режим
10	-	71	56	55		
14	0	75,0	61,7	61,9	7	Початок твердіння, 0 хвилинний зразок
19	5	77,2	61,7	64,8	7	
21	7	77,8			7	Висока вхідна температура, що поступово знижувалася до 71 °C
24	10	68,9	65,3	65,3	7	
29	15	70,6	66,1	65,5	7	15 хвилинний зразок
33	19	72,6			7	
34	20	73,6	67,0	66,3	7	
36	22	75,0			7	

Продовження таблиці 14.2.1:

39	25	75,9	67,0	67,3	7	
44	30	73,3	67,0	67,4	7	30 хвилинний зразок
49	35	70,1	67,2	67,0	7	
54	40	71,7	67,5	67,3	7	Кілька таблеток злипалися на кронштейні резервуару на нетривалий час
59	45	74,3	68,0	67,9	7	45 хвилинний зразок
64	50	75	68	68	7	
66	52	73,6	68,0	68,2	7	
69	55	72,4	68,0	68,1	7	
74	60	73,0	68	68	7	Завершення твердіння, 60 хвилинний зразок, додавання стеарату магнію 20 г., потік таблеток був злегка злипнутим, потік швидко покращувався після додавання стеарату магнію
75	-	73	25	68	7	Нормальний потік таблеток, спостережуваний під час охолодження
78	-	44,7	25	62,3	7	
81	-	36,8	25	57,4	7	
84	-	31,8	25	54,6	7	
85	-	30	25	53	7	
94	-	23	25	33	7	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, температура, виміряна на вході, температура, виміряна на виході.

Таблиця 14.2.2

		Приклад 14.2		
		Не отверділі	60 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150 (n=120)	149	156
	Товщина (мм)	4,38 (n=5)	4,68	4,70
	Діаметр (мм)	7,13 (n=5)	7,07	7,09
	Міцність на розрив (N)	70 (n=100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6
Розчинення вивільнення) SGF (%)	1 год.	-	-	23
	2 год.	-	-	39
	4 год.	-	-	64
	8 годин	-	-	93
	12 годин	-	-	100

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.



Таблиця 14.2.3

Тест стабільності Прикладу 14.2, зберігання при 25 °C/60 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення (%вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	23	24	26	22	24
	2 год.	39	40	41	37	40
	4 год.	64	65	65	61	65
	8 годин	93	91	90	90	91
	12 годин	100	100	97	99	99
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	14,6	14,9	14,6	14,7	14,8
	Зразок 2	14,8	14,9	14,7	14,8	14,9
	Середнє число	14,7	14,9	14,7	14,7	14,8
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту(%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.2.4

Тест стабільності Прикладу 14,2, зберігання при 40 °C/75 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення (% вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	23	25	26	22	24
	2 год.	39	41	42	36	40
	4 год.	64	66	66	58	65
	8 годин	93	94	92	87	91
	12 годин	100	102	97	97	98
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	14,6	14,8	14,7	14,6	14,9
	Зразок 2	14,8	14,8	14,7	14,5	14,7
	Середнє число	14,7	14,8	14,7	14,5	14,8
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту(%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.3.1:

температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 14.3

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темпер. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темпер. (°C)	Фактична вихідна темпер. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	17,1	50	18	7	Завантаження резервуару, початок нагрівання
5	-	61,0	50	42,5	7	
10	-	70,2	56	55,8	7	
15	0	75,0	61,6	61,9	7	Початок твердіння, 0 хвилинний зразок
20	5	78,5	62,8	65,4	7	
22	7	79,0	62,8	66,3	7	Висока вхідна температура
25	10	69,7	65,6	65,6	7	
30	15	68,4	66,0	65,3	7	15 хвилинний зразок
35	20	72,4	66,7	66,1	7	
40	25	75,6	67,5	67,3	7	
45	30	76,9	68,0	67,9	7	30 хвилинний зразок
55	40	73,0	68,4	68,2	7	
60	45	73,9	68,6	68,4	7	45 хвилинний зразок
65	50	75	68,9	68,8	7	
68	53	-	-	-	7	Кілька таблеток (1-4) злипаються на кронштейні резервуару, гарний потік таблеток
70	55	76,2	69,6	69,6	8	
75	60	77,0	70,5	70,8	8	Завершення твердіння, 60 хвилинний зразок, додавання стеарату магнію 20 г., потік таблеток швидко поліпшується
76	-	76	30	71	8	
79	-	43,9	30	60,6	8	Нормальний потік таблеток, спостережуваний під час охолодження Злипання не відбувається
85	-	31,1	30	54,1	8	
86	-	30	30	53	8	
96	-	23	30	33	8	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 14.3.2

Приклад 14.3				
		Неотверділі	60 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150 (n=120)	150	156
	Товщина (мм)	4,38 (n=5)	4,69	4,67
	Діаметр (мм)	7,14 (n=5)	7,08	7,10
	Міцність на розрив (N)	64 (n=110)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF	1 год.	-	-	24
	2 год.	-	-	41
	4 год.	-	-	66
	8 годин	-	-	92
	12 годин	-	-	98

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

Таблиця 14.3.3

Тест стабільності Прикладу 14..3, зберігання при 25 °C/60 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення (%) вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	24	25	22	24	21
	2 год.	41	42	38	40	38
	4 год.	66	69	61	66	63
	8 годин	92	96	89	91	88
	12 годин	98	102	97	99	96
Тест зразка (мг) оксибодону HCl)	Зразок 1	19,6	19,4	19,5	19,4	19,8
	Зразок 2	19,4	19,3	19,4	19,4	19,4
	Середнє число	19,5	19,4	19,4	19,4	19,6
Тест розпаданн продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпаданн продукту(%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.3.4

Тест стабільності Прикладу 14.3, зберігання при 40 °C/75 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	24	27	24	23	22
	2 год.	41	44	40	39	40
	4 год.	66	70	63	63	65
	8 годин	92	94	90	89	90
	12 годин	98	102	98	98	98
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	19,6	19,3	19,6	19,3	19,7
	Зразок 2	19,4	19,3	19,7	19,4	19,4
	Середнє число	19,5	19,3	19,6	19,4	19,6
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.4.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 14.4

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Темп. шару (°C) <sup>3</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>4</sup>	Коментарі <sup>5</sup>
0						Завантаження резервуару, початок нагрівання
3		63,0	46,5	50,0	41,2	
5		66,7	49,9	50,0	48,0	
10	0	75,0	60,5	60,0	59,0	Початок твердіння, 0 хвилинний зразок
14	4	78,4	65,2	61,5	63,6	
15	5	79,1	66,0	61,5	64,5	
20	10	67,6	66,2	63,0	64,7	
24	15	69,2	66,7	65,7	64,9	15 хвилинний зразок
28	19	73,0	67,8	66,4	65,8	
29	20	73,5	68,0	67,0	66,0	
32	23	75,6	69,0	67,0	66,7	
34	25	75,9	69,4	67,0	67,0	
39	30	76,5	70,2	67,7	67,7	30 хвилинний зразок
44	35	76,8	70,8	68,2	68,2	
47	38	76,7	71,0	68,8	68,4	Кілька таблеток злипалися на кронштейні резервуару нетривалий час

Продовження таблиці 14.4.1:

49	40	77,4	71,0	69,3	68,7	
52	43	78,7	71,5	69,5	69,2	
54	45	79,1	72,1	70,0	69,5	45 хвилинний зразок
58	49	-	73,3	-	-	
59	50	81,0	73,8	70,1	70,8	
65	56	73,0	74,1	71,7	71,5	
69	60	74,0	74,5	71,7	71,3	Завершення твердіння, 60 хвилинний зразок, додавання стеарату магнію 20 г., початок охолодження, злегка липкий потік таблеток (базуючись на візуальному каскадному потоці), усе ще кілька таблеток злипалися на кронштейні резервуару, потік/каскад швидко поліпшується після додавання стеарату магнію
72	-	48,9	65,3	30,0	65,3	Нормальний потік таблеток, спостережуваний під час охолодження
75	-	39,7	58,6	30,0	56,8	
79		33,2	56,4	30,0	54,6	
84	-	27,7	50,0	30,0	48,4	

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура шару таблеток, тобто температура матричних композицій пролонгованого вивільнення, виміряна ІЧ датчиком, <sup>4</sup> температура, виміряна на виході, <sup>5</sup> швидкість резервуару становила 7 об/хв протягом усього процесу твердіння.

Таблиця 14.4.2

		Приклад 14.4		
		Не отверділі	60 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150 (n=120)	149	157
	Товщина (мм)	4,34 (n=5)	4,60	4,63
	Діаметр (мм)	7,14 (n=5)	7,09	7,14
	Міцність на розрив (N)	61 (n=100)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6
Розчинення (%вивільнення)	1 год.	-	-	22
	2 год.	-	-	39
SGF	4 год.	-	-	66
	8 годин	-	-	94
	12 годин	-	-	100

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

Таблиця 14.4.3

Тест стабільності Прикладу 14.4, зберігання при 25 °C/60 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	22	23	24	24	23
	2 год.	39	39	39	41	40
	4 год.	66	64	63	68	65
	8 годин	94	91	88	93	91
	12 годин	100	98	96	99	98
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	28,8	28,8	28,4	28,8	29,2
	Зразок 2	29,1	29,0	28,8	28,8	29,2
	Середнє число	29,0	28,9	28,6	28,8	29,2
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.4.4

Тест стабільності Прикладу 14,4, зберігання при 40 °C/75 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початкові	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	22	26	24	24	24
	2 год.	39	44	41	41	41
	4 год.	66	70	64	67	67
	8 годин	94	93	88	92	93
	12 годин	100	99	96	98	98
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	28,8	29,3	28,2	29,0	28,4
	Зразок 2	29,1	29,3	28,1	28,9	28,6
	Середнє	29,0	29,3	28,1	28,9	28,5
	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
Тест розпадання продукту	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.5.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 14.5

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темпер. (°C) <sup>2</sup>	Темп. шару (°C) <sup>3</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактич. вихідна темпер.(°C) <sup>4</sup>	Коментарі <sup>5</sup>
0		16,6	30	60,0	19,7	Завантаження резервуару, початок нагрівання
1	-	-	32	60,0	-	
4	-	56,8	39,8	60,0	36,7	
5	-	60,1	43,9	60,0	40,4	
8	-	66,8	52,5	60,0	49,4	
10	-	69,1	56,9	60,0	53,8	
13	-	71,7	61,3	60,0	58,8	
15	-	73,3	63,5	61,0	60,8	
17	0	75,0	65,3	63,0	62,5	Початок твердіння, 0 хвилинний зразок
21	4	77,7	67,3	66,0	65,0	
23	6	78,8	68,1	67,0	65,9	
25	8	79,9	69,3	67,0	66,7	
27	10	80,9	69,5	67,0	67,3	
30	13	82,4	70,1	67,0	68,2	
32	15	83,1	70,8	70,0	68,7	15 хвилинний зразок
37	20	80,9	72,4	70,4	69,4	
38	21	80,9	71,8	71,0	69,5	
42	25	82,5	73,1	72,0	70,4	Гарний потік таблеток й каскад
45	28	84,2	76,6	71,0	72,2	
47	30	82,7	77,6	72,2	74,1	30 хвилинний зразок
49	32	72,9	74,7	72,2	73,2	
52	35	71,2	73,8	72,2	71,4	Незначна адгезивність потоку таблеток, 1-2 таблетки злипаються на кронштейні
56	39	75,4	74,7	72,2	71,5	
57	40	75,9	74,7	72,2	71,9	
60	43	76,9	75,5	72,2	72,8	
62	45	75,4	75,3	72,2	72,9	45 хвилинний зразок
66	49	73,4	74,5	72,2	71,8	Незначна адгезивність потоку таблеток, 1-2 таблетки злипаються на кронштейні нетривалий час

Продовження таблиці 14.5.1:

69	52	75,0	75,1	72,2	71,9	
72	55	75,8	75,4	72,2	72,4	
74	57	74,8	74,8	72,2	72,5	
77	60	73,9	74,9	72,2	72,2	Завершення твердіння, 60 хвилинний зразок, додавання стеарату магнію 20 г., негайно поліпшений потік/каскад початок охолодження, немає злипання на кронштейні
80	-	46,8	64,9	30,0	64,7	Охолодження
-	-	-	-	30,0	-	2 таблетки злипаються на кронштейні нетривалий час
82	-	40,3	58,6	30,0	57,4	Таблетки усе ще залишаються рухливими, адгезія не спостерігається
84	-	35,8	57,4	30,0	55,6	Нормальний потік таблеток, спостережуваний під час, періоду охолодження. Продовження охолодження до вихідної температури 30-34 °C для розпочинання покриття
86	-	32,5	55,9	30,0	54,2	
87	-	30,3	54,1	30,0	52,8	
89	-	28,8	51,8	30,0	51,3	
91	-	26,9	47,2	30,0	47,9	Продовження охолодження до вихідної температури 30-34 °C для розпочинання покриття
97	-	-	-29	30,0	-	Верхівка шару 30,3 °C, низ шару 28,5 °C

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура шару таблеток, тобто температура матричних композицій пролонгованого вивільнення, виміряна ІЧ датчиком, <sup>4</sup> температура, виміряна на виході, <sup>5</sup> швидкість резервуару становила 7 об/хв протягом усього процесу твердіння.

Таблиця 14,5.2

		Приклад 14.5		
		Не отверділі	60 хвилин твердіння (n=5)	60 хвилин твердіння, покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	150 (n=120)	149	155
	Товщина (мм)	4,30 (n=5)	4,49	4,52
	Діаметр (мм)	7,15 (n=5)	7,10	7,15
	Міцність на руйнування (N)	55 (n=110)	196 <sup>1</sup>	196 <sup>1</sup>
				n=6
Розчинення(% вивільнення) SGF	1 год.	-	-	24
	2 год.	-	-	41
	4 год.	-	-	68
	8 годин	-	-	93
	12 годин	-	-	98

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.



Таблиця 14.5.3

Тест стабільності Прикладу 14.5, зберігання при 25 °C/60 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	24	25	27	23	25
	2 год.	41	43	44	40	43
	4 год.	68	69	69	66	69
	8 годин	93	94	93	89	92
	12 годин	98	98	97	96	96
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	37,8	38,4	36,9	37,6	39,2
	Зразок 2	37,9	37,6	36,5	38,1	39,2
	Середнє число	37,8	38,0	36,7	37,9	39,2
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.5.4

Тест стабільності Прикладу 14.5, зберігання при 40 °C/75 % ВВ

		Термін зберігання				
		Початковий	1 місяць	2 місяці	3 місяці	6 місяців
Розчинення (%вивільнення) (n=6) SGF	1 год.	24	26	27	25	25
	2 год.	41	-	45	42	43
	4 год.	68	71	72	68	69
	8 годин	93	-	95	93	92
	12 годин	98	97	98	99	95
Тест зразка (мг оксикодону HCl)	Зразок 1	37,8	38,3	37,3	37,6	37,9
	Зразок 2	37,9	38,6	36,9	37,6	38,1
	Середнє число	37,8	38,5	37,1	37,6	38,0
Тест розпадання продукту	N-оксид оксикодон (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Кожний окремий невідомий (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1
	Повне розпадання продукту (%) <sup>1</sup>	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1	≤0,1

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl.

Таблиця 14.6

	Густина (г/см <sup>3</sup> )			Зміна густини після твердіння (%)	Зміна густини після твердіння й покриття (%)
	Не отверділі	Отверділі	Отверділі і покриті		
Приклад 14.1	1,186	1,145	1,138	-3,457	-4,047
Приклад 14.2	1,184	1,152	1,129	-2,703	-4,645
Приклад 14.3	1,183	1,151	1,144	-2,705	-3,297
Приклад 14.4	1,206	1,162	1,130	-3,648	-6,302
Приклад 14.5	1,208	1,174	1,172	-2,815	-2,980

## Приклад 15

У Прикладі 15 одержували дві різні композиції таблетки Оксикодону HCl, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид. Одна композиція - 234 мг таблетка (Приклад 15,1) з 60 мг Оксикодону HCl й одна композиція - 260 мг таблетка (Приклад 15,2) з 80 мг Оксикодону HCl.

Композиції:

	Приклад 15.1	Приклад 15.2
Інгредієнт	мг/одиницю	мг/одиницю
Оксикодону HCl	60	80
Поліетиленоксид (MB: приблизно 4000000; Polyox™ WSR - 301)	162,75	167,5
Стеарат магнію	2,25	2,50
Загальна вага ядра таблетки	225	250
Загальна величина партії	10 кг	10 кг

Покриття	мг/одиницю	мг/одиницю
Оболонкове покриття Opadry	9	10
Загальна вага таблетки (мг)	234	260
Величина покриття партії (кг)	8,367	8,205

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Блендер Patterson Kelly "V" (з 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
Гідрохлорид Оксикодону (просіяний через сито з номером вічка 20)  
Залишковий поліетиленоксид WSR 301
2. Матеріал стадії 1 змішували 5 хвилин при 1 бар.
3. Стеарат магнію завантажували в "V" блендер (просіяний через сито з номером вічка 20).
4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.
5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет (Примітка: дві 5 - кілограмові суміші одержували, щоб забезпечити 10 кг таблеткової суміші для пресування).
6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу при швидкості 35,000 tph, використовуючи 3/8 дюймовий стандартний округлий, увігнутий (рельєфний) різець. Зразок таблеткового ядра був взятий.
7. Таблетки стадії 6 завантажували в 24 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab у кількості 8,367 кг (Приклад 15.1) і 8,205 кг (Приклад 15.2).
8. Температурний зонд (дротяна термопара) розміщували у резервуарі безпосередньо вище шару таблеток так, щоб кінець зонду був біля потоку шару таблеток.
9. Швидкість резервуару була встановлена при 10 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення вихідної цільової температури 72 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягала 72 °C. Вхідна температура була пристосована в міру необхідності, щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки тверділи протягом 15 хвилин. Швидкість резервуару була підтримана при 10 об/хв. Температурний профіль для процесів твердіння для Прикладів 15.1 й 15.2 представлено в Таблицях 15.1.1 й 15.2.1.
10. Швидкість резервуару підтримували при 10 об/хв. Вхідна температура була встановлена 22 °C, і шар таблеток охолоджували до досягнення вихідної температури 30 °C. Зразки отверділих таблеток була взяті наприкінці охолодження.
11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 53 °C. Оболонкове покриття розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 41 °C, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення ваги. Швидкість резервуару була збільшена до 20 об/хв під час покриття оболонкою.
12. Після того, як покриття оболонкою завершувалось, швидкість резервуару була зменшена, і вхідна температура була встановлена 22 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й системі, охолодженій до вихідної температури <30 °C. Зразок отверділі/покріті таблетки був узятий.
13. Таблетки вивантажували.
- In vitro тестування, включаючи міцність на розрив було виконано наступним чином.  
Ядро таблетки (неотвердле), таблетки, отверділі за 15 хвилин й отверділі/покріті таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик зі стопорною пружиною,

розміщеною нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °C. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC18 3,0 × 250 мм, 5мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (pH3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 й 16,0 годин.

Ядро таблетки (неотвердле), таблетки, отверділі за 15 хвилин й отверділі/покріті таблетки були піддані тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування.

Розміри таблетки й результати розчинення представлені в Таблицях 15.1.2 до 15.2.2.

Таблиця 15.1.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 15.1

Загальн. час (хв.)	Час твердій. (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановл. Вхідна тем-ра (°C)	Фактична вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22-85	47,4	-	26,4	Початок нагрівання
10	-	85	81,3	66,3	62,0	
20	-	85	84,8	73,7	70,4	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
25,5	0	Від 85 до 74	85,0	75,1	72,0	Початок твердіння; 74 °C вихідна температура надто низька, вихідна температура поступово знижується до 70,9 °C, відновлення вхідної температури до 80 °C
30,5	5	80	80,0	73,6	71,9	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
35,5	10	75	75,8	72,2	73,3	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
40,5	15	Від 73 до 22	72,8	70,6	71,9	Завершення твердіння, гарний потік таблеток, злипання не відбувається, початок охолодження
60	-	22	21,5	27,9	31,4	
61	-	22	22,0	27,2	29,7	Завершення охолодження, протягом охолодження адгезія не спостерігалася, гарний потік таблеток, брали зразок отверділих таблеток

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 15.1.2

		Приклад 15.1		
		Не отверділі	15 хвилин твердіння	Покриті
		n=3	n=3	n=6
Розчинення (%вивільнення)	1 год.	28	28	24
	2 год.	44	44	41
	4 год.	69	69	67
	6 годин	85	85	84
	8 годин	95	95	93
	12 годин	102	102	99
	16 годин	104	103	102

Таблиця 15.2.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 15.2

		Температура				Коментарі
Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлен. вхідна температура (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22-80	23,3	27,7	25,5	Початок нагрівання
10	-	80	77,0	62,2	60,4	
20	-	80	80,0	70,1	68,4	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
30	-	80	80,1	72,5	70,6	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
35	0	80	79,9	73,6	72,0	Початок твердіння; гарний потік таблеток, злипання не відбувається
38	3	-	-	-	72,7	Максимальна вихідна температура
40	5	74	73,5	71,8	72,3	
45	10	74	73,9	71,9	72,3	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
50	15	Від 74 до 22	74,2	72,0	72,4	Завершення твердіння, початок охолодження
71	-	22	21,7	28,4	30,0	Завершення охолодження, протягом охолодження адгезія не спостерігалася, гарний потік таблеток, брали зразок отверділих таблеток

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 15.2.2

		Приклад 15.2		
		Неотверділі (n=25)	15 хвилин твердіння (n=5)	Покриті (n=5)
Розміри Таблетки	Вага (мг)	254	250	257
	Товщина (мм)	4,20	4,28	4,29
	Міцність на розрив (N)	92	196 <sup>1</sup>	194 <sup>2</sup>
		n=3	n=3	n=6
Розчинення (%вивільнення) SGF	1 год.	26	28	25
	2 год.	43	42	39
	4 год.	65	67	64
	6 годин	83	83	82
	8 годин	92	94	92
	12 годин	101	102	100
	16 годин	104	103	102

<sup>1</sup> максимальна сила апарату для визначення твердості, таблетки не ламалися коли були піддані максимальній силі 196 N.

<sup>2</sup> Чотири таблетки не розламувалися, коли були піддані максимальній силі 196 N, одна таблетка забезпечувала міцність на розрив 185 N (середнє число вибірки, n=5, 194 N).

#### Приклад 16

- 5 У Прикладі 16 одержували дві різні композиції таблетки Оксикодону HCl, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид. Одна композиція - 234 мг таблетка (Приклад 16.1) з 60 мг Оксикодону HCl й одна композиція -260 мг таблетка (Приклад 16.2) з 80 мг Оксикодону HCl. Композиції одержували більшою партією в порівнянні із Прикладом 15.

Композиції:

	Приклад 16.1	Приклад 16.2
Інгредієнт	мг/одиночку	мг/одиночку
Оксикодону HCl	60	80
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™ WSR-301, LEO)	162,75	167,5
Стеарат магнію	2,25	2,50
Загальна вага ядра таблетки	225	250
Загальна величина партії	100 кг	100 кг

Покриття	мг/одиночку	мг/одиночку
Оболонкове покриття Opadry	9	10

10

Загальна вага таблетки (мг)	234	260
Величина покриття партії (кг)	94, 122	93, 530

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

- 15 1. Оксикодону HCl і стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окремі прийнятні контейнери.
2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
Гідрохлорид Оксикодону  
Залишковий поліетиленоксид WSR 301
- 20 3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.
4. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.
5. Матеріали стадії 4 змішували 2 хвилин при відключеному тиску 1 бар.
6. Суміш стадії 5 завантажували у чисті тарні ємності нержавіючої сталі.
7. Суміш стадії 6 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при швидкості 135,000 tph, використовуючи 3/8 дюймовий стандартний округлий увігнутий

рельєфний різець, і компресійну силу 16,5 kN, для прикладу 16,1 і компресійну силу 16,0 kN для прикладу 16,2. Зразок ядра таблеток був узятий.

8. Таблетки стадії 7 завантажували в 48 - дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 94,122 кг (Приклад 16.1) і 93,530 кг (Приклад 16.2).

9. Швидкість резервуару була встановлена при 7 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря щоб досягти вихідної температури 72 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягала 72 °C. Таблетки затверділи при цільовій вихідній температурі за 15 хвилин. Температурний профіль для процесів твердіння Прикладів 16,1 й 16,2 представлений в Таблицях 16,1,1 й 16,2,1.

10. Швидкість резервуару підтримували при 7 об/хв. Вихідна температура була встановлена при 25 °C, і шар таблеток охолоджували до досягнення вихідної температури 30 °C.

11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи вихідний температурний режим 30-38 °C. Оболонкове покриття розпочинали, як тільки вихідна температура досягала 40 °C, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення ваги. Швидкість резервуару була підтримана при 7 об/хв під час покриття оболонкою.

12. Після того, як покриття оболонкою завершувалось, швидкість резервуару була зменшена до 1,5 об/хв, і вихідна температура була встановлена при 27 °C, повітряний потік був підтриманий при поточному врегулюванні й шару таблеток, охолоджених до вихідної температури <30 °C. 13. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи міцність на розрив було виконано наступним чином.

Таблетки, покриті оболонкою були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик зі стопорною пружиною, розміщеною нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °C. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (pH3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, і 12,0 годин.

Неотверділі таблетки зважували, визначали товщину, піддавали тестуванню на твердість Key Checkweigher.

Розміри таблетки й результати розчинення представлені в Таблицях 16.1.2-16.2.2.

Таблиця 16.1.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 16.1

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	ІЧ-детектор (°C) <sup>3</sup>	Встанов. вихідна т-ра (°C)	Вихідна тем-ра (°C) <sup>4</sup>	
0	-	34	32	65	24	Початок нагрівання
5	-	82	54	65	49	
10	-	89	68	65	63	
11	-	-	-	72	-	
15	-	91	71	72	67	
20	-	91	75	72	70	
21	0	92	79	72	72	Початок твердіння
26	5	90	85	70	79	
30	9	63	-	-	-	
31	10	69	74	72	69	
36	15	80	78	72	72	

Продовження таблиці 16.1.1:

37	16	80	77	Від 72 до 25	73	Завершення твердіння, гарний потік таблеток, злипання не відбувається, початок охолодження
42	-	31	57	25	54	
47	-	25	50	25	49	
52	-	22	36	25	36	
57	-	22	26	25	29	Завершення охолодження, протягом охолодження адгезія не спостерігалася, гарний потік таблеток

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна використанням ІЧ-детектора, <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 16.1.2

		Приклад 16.	1
		Не отверділі (n=70)	Покриті
Розміри Таблетки	Вага (мг)	224,6	-
	Товщина (мм)	3,77	-
	Міцність на розрив (Кр)	5,7	-
			n=6
Розчинення вивільнення) SGF (%)	1 год.	-	24
	2 год.	-	41
	4 год.	-	67
	8 годин	-	93
	12 годин	-	99

Таблиця 16.2.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 16.2

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Вхід (°C) <sup>2</sup>	ІЧ-детектор (°C) <sup>3</sup>	Встанов. вихідна т-ра (°C)	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0		26	22	20	23	
2	-	-	-	20-65	-	Початок нагрівання
7	-	84	61	65	56	
12	-	89	69	65	65	
13,5	-	90	-	66	66	
14,5	-	89	-	67	67	
16,5	-	-	-	68	67	
17	-	90	72	68	68	
19	-	91	73	68	69	
20	-	91	-	68	70	
21	-	-	-	68	71	
22	0	91	77	68	72	Початок твердіння
24	2	90	81	70	75	
24,5	2,5	-	-	70	76	
25	3	90	-	72	77	

Продовження таблиці 16.2.1:

26	4	90	-	72	78	
27,5	5,5	-	-	72	79	
28	6	82	83	72	78	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
32	10	65	73	72	69	
33	11	-	-	-	68	
35	13	79	74	72	70	

37	15	81	76	Від 72 до 25	72	Завершення твердіння, гарний потік таблеток, злипання не відбувається, початок охолодження
42	-	32	56	25	54	
47	-	25	50	25	48	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
52	-	22	36	25	36	
56	-	21	29	25	30	Завершення охолодження, протягом охолодження адгезія не спостерігалася, гарний потік таблеток

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна використанням ІЧ-детектора, <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 16.2.2

		Приклад 16.2	
		Не отверділі (n=60)	Покриті
Розміри Таблетки	Вага (мг)	250,8	-
	Товщина (мм)	4,05	-
	Міцність на розрив (Кр)	6,8	-
			n=6
Розчинення вивільнення) SGF (%)	1 год.	-	22
	2 год.	-	37
	4 год.	-	62
	8 годин	-	89
	12 годин	-	97

## 5 Приклад 17

У Прикладі 17 дві композиції таблетки Оксикодону HCl, що містять 60 мг Оксикодону HCl одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид. Приклад 17,1 є тією ж самою композицією, як представлено у Прикладі 15.1. Друга композиція (Приклад 17,2) містить 0,1 % бутильованого окситолуолу. Кожна композиція таблетки отверділа при цільовій вихідній температурі 72 °C й 75 °C протягом 15 хвилин, покрита оболонкою, і потім піддана додатковій стадії твердіння при цільовій вихідній температурі протягом 30 хвилин.

Композиції:



	Приклад 17.1	Приклад 17.2
Інгредієнт	мг/одиночку	мг/одиночку
Оксикодону HCl	60	60
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR-301)	162,75	162, 525
Бутильований гідрокситолуол (БГТ)	0	0,225
Стеарат магнію	2,25	2,25
Загальна вага ядра таблетки	225	225
Загальна величина партії	5 кг	10 кг

Покриття	мг/одиночку	мг/одиночку
Оболонкове покриття Opadry	9	9
Загальна вага таблетки (мг)	234	234
Величина покриття партії (кг)	2 кг при 72 °C	6 кг при 72 °C
	2 кг при 75 °C	2 кг при 75 °C

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Блендер Patterson Kelly "V (з 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:  
 5 Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
 Гідрохлорид Оксикодону (просіяний через сито з номером вічка 20)  
 Залишковий поліетиленоксид WSR 301
2. Матеріал стадії 1 змішували 5 хвилин при 1 бар.
3. Стеарат магнію завантажували в "V" блендер.
- 10 4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.
5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет (Примітка: дві 5 - кілограмові суміші одержували для Прикладу 17,2, щоб забезпечити 10 кг таблеткової суміші для пресування).
6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу при швидкості 30,000 tph, використовуючи 3/8 дюймовий стандартний округлий, увігнутий  
 15 (рельєфний) різець. Суміш Прикладу 17,1 пресували при компресійній силі 12 kN і в Прикладі 17,2 при 6 kN, 12 kN й 18 kN.
7. Таблетки стадії 6 завантажували в 15 дюймовий (для 2-кілограмової величини партії) або 24 дюймовий (для 6 - кілограмової величини партії) в резервуар для покриття Asceia-coat.
8. Температурний зонд (дротяна термopара) розміщували у резервуарі безпосередньо вище  
 20 шару таблеток так, щоб кінець зонду був біля потоку шару таблеток.
9. Швидкість резервуару була встановлена при 7 або 10 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення вихідної цільової температури 72 °C або 75 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягала цільової. Вхідна температура була пристосована в міру необхідності,  
 25 щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки тверділи протягом 15 хвилин. Швидкість резервуару була підтримана при поточному режимі. Температурний профіль для процесів твердіння для Прикладів 17.1 й 17.2 представлено в Таблицях 17.1.1 й 17.2.1.
10. Швидкість резервуару підтримували поточному режимі. Вхідна температура була встановлена 20 або 22 °C, і шар таблеток охолоджували до досягнення вихідної температури  
 30 приблизно 30 °C. Примітка: стеарат магнію не використовувався.
11. Шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 52 °C-54 °C. Оболонкове покриття розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 39 °C-42 °C, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення ваги. Швидкість резервуару була збільшена до 15 або 20 об/хв під час покриття оболонкою.
- 35 12. Після того, як покриття оболонкою завершувалось, швидкість резервуару була зменшена до рівня, використовуюваного під час твердіння. Шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення вихідної цільової температури 72 °C або 75 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягала цільової. Вхідна температура була пристосована в міру необхідності,  
 40 щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки, покриті оболонкою, піддавали отвердінню протягом додаткових 30 хвилин. Швидкість резервуару була підтримана при поточному режимі температурний профіль додаткового процесу твердіння для Прикладів 17.1 й 17.2 представлено в Таблицях 17.1.1 й 17.2.1.
13. Таблетки вивантажували.
- 45 In vitro тестування, включаючи міцність на розрив було виконано наступним чином:

Ядра таблеток (неотверділі), отверділі таблетки й отверділі/покріті таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик зі стопорною пружиною, розміщеною нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °C. Зразки були

5

проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (рН3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 й 16,0 годин.

10

Неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування.

Розміри таблетки й результати розчинення представлені в Таблицях 17.1.2-17.2.2.

Таблиця 17.1.1

## Процес твердіння при 72 °C для Прикладу 17.1

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхідна температура (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22-80	25,5	28,4	28,5	Початок нагрівання
10	-	80	80,2	69,6	68,1	
19	0	Від 80 до 78	80,0	73,2	72,0	Початок твердіння
24	5	78	77,9	73,2	73,0	
29	10	75	75,0	71,8	72,3	
34	15	75	75,0	72,3	72,0	Завершення твердіння, початок охолодження
50	-	22	22,8	28,2	29,2	Завершення охолодження, готові до покриття
Нанесення 4 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	48-80	47,8	45,1	43,1	Початок нагрівання для додаткового твердіння
5	-	80	80,0	68,7	64,9	
13	0	Від 80 до 76	80,1	73,2	72,0	Початок додаткового твердіння
28	15	75	74,9	72,0	72,4	15 хвилинне додаткове твердіння
43	30	Від 74 до 22	74,0	71,5	72,1	30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
55	-	22	24,6	32,2	34	Завершення охолодження, вивантаження

15

## Процес твердіння при 75 °С для Прикладу 17.1

Загальн. час (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна т- ра (°C) <sup>4</sup>	
0	-	42-80	42,1	38,6	38,5	Початок нагрівання
18	-	80-83	80,1	73,0	72,4	
21	0	82	81,5	75,1	75,0	Початок твердіння
26	5	77	76,6	73,5	74,7	
31	10	77,5	77,4	73,8	75,0	
36	15	77,5 до 22	77,6	74,1	75,2	Завершення твердіння, початок охолодження
53	-	22	23,1	29,5	29,6	Завершення охолодження, готові до покриття
Нанесення 4 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	48-83	48,1	44,4	41,5	Початок нагрівання для додаткового твердіння
12	0	83	83,1	75,1	75,0	Початок додаткового твердіння
27	15	78	78,11	74,4	75,4	15 хвилинне додаткове твердіння
42	30	76,5 до 22	76,5	73,9	74,9	30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
56	-	22	23,9	30,3	30,0	Завершення охолодження, вивантаження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 17.1.2

Приклад 17.1						
		Неотверділі (n=25)				
Розміри Таблетки	Вага (мг)	225	-		-	
	Товщина (мм)	3,86	-		-	
	Міцність на розрив (N)	75	-		-	
			Приклад при 72 °C	17.1 отверділі	Приклад 1 при 75 °C	7.1 отверділі
			15 хв. твердіння	Покриті	15 хв. твердіння	Покриті
		n=3	n=3	n=6	n=3	n=3

Розчинення (% вивільнення) SGF	1 год.	27	27	26	28	26
	2 год.	44	42	41	44	42
	4 год.	68	67	66	69	67
	6 годин	83	83	84	85	83
	8 годин	93	92	93	95	93
	12 годин	99	100	100	100	98
	16 годин	100	102	102	102	99

Таблиця 17.2.1

## Процес твердіння при 72 °C для Прикладу 17.2

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Датчик (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	80	34,8	33,8	32,1	Завантаження резервуару 6 кг; Початок нагрівання
10	-	80	76,5	64,5	63,3	
20	-	80	80,1	71,1	69,9	
27,5	0	80	80,3	73,0	72,0	Початок твердіння
32,5	5	73,0	73,3	71,0	73,3	
37,5	10	72,5	72,7	70,2	71,8	
42,5	15	73,6 до 22	73,5	70,6	72,1	Завершення твердіння, початок охолодження
61	-	22	22,7	30,1	30	Завершення охолодження, готові до покриття
Нанесення 4 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	Від 80 до 53	53	-	39,5	Початок нагрівання для додаткового твердіння
15	-	80	79,9	72,3	69,7	
18	0	80	79,9	74,1	72,0	Початок додаткового твердіння
33	15	73,5	73,4	70,9	72,3	15 хвилинне додаткове твердіння
48	30	73,5	73,5	71,4	72,5	30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
64	-	23,0	23,9	-	30,0	Завершення охолодження, вивантаження

## Процес твердіння при 75 °C для Прикладу 17.2

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	82	52,9	53	48,4	Завантаження резервуару 2 кг, Початок нагрівання
12	-	82	82,2	75,4	72,8	
16	-	82-85	72,6	70,0	69,7	
23,5	0	Від 85 до 82	81,8	76,4	75,0	Початок твердіння
26,5	3	Від 82 до 80	81,8	77,2	77,0	
32	8,5	78	80,1	76,8	77,1	
38,5	15	78	78	75,6	76,1	Завершення твердіння, початок охолодження
53	-	20	32,4	30,0	32,1	Завершення охолодження, готові до покриття
Нанесення 4 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	53,5 до 83	53,7	-	46,5	Початок нагрівання для додаткового твердіння
-	0	83	83	73,7	75	Початок додаткового твердіння
-	15	78	77,9	74,3	75,9	15 хвилинне додаткове твердіння

# Процес твердіння при 75 °C для Прикладу 17.2 (продовження)

-	23	78	78	75,1	76,3	
-	30	Від 78 до 22	78	75,1	76,4	30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
-	-	22	23,6	31,0	32,1	Завершення охолодження (15 хвилин охолодження), вивантажування

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 17.2.2

		Приклад 17.2					
		Неотверділі ядра таблеток (n=5)					
Розміри Таблетки	Компресійна сила(kN)	6	12	18	12		
	Вага (мг)	226	227	227	226		
	Товщина (мм)	3,93	3,87	3,86	3,91		
	Міцність на розрив (N)	43	71	83	72		
		Приклад 17.2 отверділі при 72 °C (6 кілограмова партія)			Приклад 17.2 отверділі при 75 °C (2-кілограмова партія)		
		15хвилин твердіння, покриті			Неотверділі (ядро)	15 хвилин твердіння	Покриті
		Компресійна сила (kN)	6	12	18	12	

		n=3	n=3	n=3	n=3	n=3	n=3
Розчинення (% вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	25	23	23	26	27	24
	2 год.	41	39	37	41	43	40
	4 год.	65	64	59	64	66	64
	6 годин	80	81	75	79	81	80
	8 годин	90	91	86	88	91	90
	12 годин	98	100	97	99	101	100

Розчинення (% вивільнення) SGF Кошик із пружиною	1 год.		26	24			
	2 год.		42	40			
	4 год.		66	66			
	6 годин		83	83			
	8 годин		93	92			
	12 годин		100	98			
	16 год.		102	101			

## 5 Приклад 18

У Прикладі 18, чотири різні композиції таблетки Оксикодону HCl, що містять 80 мг Оксикодону HCl, одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид при масі таблетки 250 мг. Дві композиції (Приклади 18.2 й 18.3) містили 0,1 % бутильованого окситолуолу. Одна композиція (Приклад 18.4) містила 0,5 % бутильованого окситолуолу. Три композиції (Приклади 18.1, 18.2, і 18.4) містили 1 % стеарату магнію. Одна композиція (Приклад 18.3) містила 0,5 % стеарату магнію.

Композиції:

	Приклад 18.1	Приклад 18.2	Приклад 18.3	Приклад 18.4
Інгредієнт	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Оксикодону HCl	80 (32 %)	80 (32 %)	80 (32 %)	80 (32 %)
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR-301)	167,5 (67 %)	167,25 (66,9 %)	166,25 (67,4 %)	166,25 (66,5 %)
Бутильований гідрокситолуол (БІТ)	0	0,25 (0,1 %)	0,25 (0,1 %)	1,25 (0,5 %)
Стеарат магнію	2,5 (1 %)	2,5 (1 %)	1,25 (0,5 %)	2,5 (1 %)
Загальна вага ядра таблетки	250	250	250	250

Загальна величина партії (кг)	5 й 6,3	5	5	5
-------------------------------	---------	---	---	---

Покриття	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
----------	------------	------------	------------	------------

Оболонкове покриття Opadry	n/a	7,5	10	n/a
Загальна вага таблетки (мг)	n/a	257,5	260	n/a
Величина покриття партії (кг)	n/a	1, 975	2,0	n/a

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Блендер Patterson Kelly "V (з 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:
  - 5 Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301
  - Гідрохлорид Оксикодону
  - БГТ (якщо потрібно)
  - Залишковий поліетиленоксид WSR 301
2. Матеріал стадії 1 змішували 10 хвилин (Приклад 18.1 6,3 - кілограмова партія), 6 хвилин (Приклад 18.2), або 5 хвилин (Приклад 18.1 5 - кілограмова партія, Приклад 18.3 й 18.4) при 1 бар.
  3. Стеарат магнію завантажували в "V" блендер.
  4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.
  5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет.
  - 15 6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу. Параметри пресування представлені в Таблицях 18.1-18.4,
  7. Таблетки стадії 6 завантажували в 18 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab у кількості 1,5 кг (Приклад 18.1 отверділі при 72 °C), 2,0 кг (Приклад 18.1 отверділі при 75 °C і 78 °C), 1,975 кг (Приклад 18.2 отверділі при 72 °C й 75 °C), 2,0 кг (Приклад 18.3), 2,0 кг (Приклад 20 18.4 отверділі при 72 °C й 75 °C).
  8. Температурний зонд (дротяна термopара) розміщували у резервуарі безпосередньо вище шару таблеток так, щоб кінець зонду був біля рухливого шару таблеток.
  9. Для Прикладів 18.1-18,4 шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення цільової вихідної температури 72 °C, 75 °C або 73 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла цільової вихідної температури. Як тільки цільова вихідна температура була досягнута, вхідна температура була пристосована в міру необхідності, щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки тверділи протягом від 15 хвилин до 90 хвилин. Після твердіння шар таблеток охолоджували. Температурні профілі для процесів твердіння для Прикладів 18.1-18.4 представлені в Таблицях 30 18.1.1-18.4.1.
  10. Після охолодження шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 53 °C (Приклади 18.2 й 18.3, для Прикладів, 18.1 й 18.4 оболонкове покриття не наносили). Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 40 °C, і продовжували до 3 % цільового збільшення маси (Приклад 18.2) і 4 % (Приклад 18.3).
  - 35 11. Після того, як оболонкове покриття було завершено (Приклад 18.2), шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення вихідної цільової температури (72 °C для одної партії й 75 °C для одної партії). Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла цільової вихідної температури. Як тільки цільова вихідна температура була досягнута, вхідна температура була пристосована в 40 міру необхідності, щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки, покриті плівковою оболонкою тверднули додаткові 30 хвилин. Після додаткового твердіння шар таблеток охолоджували. Температурний профіль для процесів твердіння для Прикладу 18.2 представлений в Таблиці 18.2.1.
  12. Швидкість резервуару була зменшена, і вхідна температура була встановлена 22 °C.
  - 45 Система, охолоджена до вихідної температури 30 °C.

## 13. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи міцність на розрив і на стабільність було виконано наступним чином.

5 Ядра таблеток (неотверділі), отверділі таблетки, і отверділі/покріті таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (деяке тестування включало кошик зі стопорною пружиною, розміщеною нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °С. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм

10 колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (рН3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включали 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, і 12,0 годин.

Неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити

15 резистентність таблетки до руйнування.

Таблетки Прикладу 18.4 (отверділі при 72 °С й 75 °С відповідно) піддавали випробуванню на стабільність, зберігаючи їх в 6 балонах при різних умовах зберігання (25 °С/60 % відносна вологість або 40 °С/75 % відносна вологість або 50 °С) протягом певного періоду часу й наступному тестуванню in vitro, як описано вище. Типові точки часу щодо зберігання включають

20 вихідний зразок (тобто до зберігання), два тижні й один місяць, типові точки часу щодо тестування на розчинність включають 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 й 12,0 годин.

Розміри таблетки й результати розчинення представлені в Таблицях 18.2.2-18.4.2.

Таблиця 18.1.1

## Процес твердіння при 72 °С для Прикладу 18.1

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°С)	Фактичн. вхід. т-ра (°С) <sup>2</sup>	Зонд (°С) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°С) <sup>4</sup>	
0	-	23-80	24,8	28,4	28,9	Завантаження резервуару 1,5 кг; Початок нагрівання
10	-	80	76,4	65,5	65,2	
15	-	80	79,9	70,8	70,3	
20	0	Від 80 до 78	80,0	72,3	72,0	Початок твердіння
25	5	Від 78 до 75	76,6	71,9	72,9	
35	15	75	75	71,4	72,0	Зразок
40	20	75	75,1	71,7	72,5	
50	30	75	74,9	72,0	72,7	Зразок
60	40	74	73,9	71,4	72,2	
65	45	74	74	71,5	72,1	Зразок
80	60	74	74	71,2	71,8	Зразок
95	75	74	73,9	71,7	72,3	Зразок
110	90	Від 74 до 22	74	71,7	72,3	Завершення твердіння, взяття зразка, додавання 0,3г стеарату магнію, початок охолодження
129	-	22	23,1	27,4	26,9	Завершення охолодження, злипання не відбувається під час охолодження, вивантаження

## Процес твердіння при 75 °С для Прикладу 18.1

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	23-85	24,1	25,0	24,9	Завантаження резервуару 2,0 кг, Початок нагрівання
10	-	85	79,6	67,4	66,5	
15	-	85	85	73,8	72,3	
19	0	Від 85 до 82	85,1	76,2	75	Початок твердіння
22	3	Від 82 до 80	80,5	75,3	76,2	
29	10	78	78	74,2	75,1	
34	15	78	78,2	73,6	75,1	Зразок
49	30	78	77,8	74,5	75,5	Зразок
59	40	77,5	77,6	74,66	75,4	
64	45	77,5	77,6	74,8	75,4	Зразок
79	60	77,5	77,6	74,6	75,1	Зразок
94	75	77,5	77,5	74,5	75,1	Зразок, незначне злипання
109	90	77,5	77,6	75,0	75,6	Завершення твердіння, взяття зразка, початок охолодження
116	-	22	30,6	42,6	46,7	Несуттєва адгезія на кронштейні
122	-	22	25	-	33,5	Завершення охолодження

## Процес твердіння при 78 °С для Прикладу 18.1

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра	Фактич. вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	82	35	37,6	35,9	Завантаження резервуару 2 кг, Початок нагрівання
7	-	85	84,9	71,3	69,8	
14	-	85	84,9	75,9	75,0	
17,5	0	Від 85 до 83	85,1	77,4	78,0	Початок твердіння
22,5	5	83	83,2	77,5	78,6	
32,5	15	82	81,9	76,9	78,4	Зразок
47,5	30	81	80,9	77,4	78,3	Зразок
57,5	40	80,5	80,6	77,5	78,1	
62,5	45	80,5	80,7	77,4	78,2	Зразок
69,5	52	80,5	80,4	77,5	78,2	Незначне злипання
77,5	60	80,5	80,6	77,6	78,3	Зразок, злипання
87,5	70	-	-	-	-	Додавання 0,3г стеарату магнію
92,5	75	80,0	79,8	77,1	78,1	Зразок, злипання продовжується, нетривале поліпшення потоку таблеток при додаванні стеарату магнію
107,5	90	80,0	79,9	77,5	78,0	Взяття зразка, початок охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.



Таблиця 18.1.2

		Приклад 18.1 (6,3 - кілограмова партія)		
		Неотверділі ядра таблеток		
		n=12		
		Компресійна сила (kN)	15	
Розміри Таблетки	Вага (мг)	250		
	Товщина (мм)	4,08		
	Міцність на розрив (N)	87		
			Приклад 18.1 отверділі при 72 °C	
		неотверділі	15 хвилин твердіння	60 хвилин твердіння
		n=3	n=3	n=2
Розчинення (% вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	25	26	25
	2 год.	40	40	40
	4 год.	66	64	62
	8 годин	95	89	91
	12 годин	102	97	92

Приклад 18.1 (5,0 - кілограмово партія)					
		Неотверділі ядра таблеток			
		n=25			
		Компресійна сила (kN)			
Розміри Таблетки	Вага (мг)	253			
	Товщина (мм)	4,13			
	Міцність на розрив (N)	92			
			Приклад 18.1 отверділі при 75 °C		Приклад 18.1 отверділі при 78 °C
		Не отверділі	15 хвилин твердіння	60 хвилин твердіння	30 хвилин твердіння
		n=3	n=3	n=3	n=3
Розчинення (% вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	26	26	26	26
	2 год.	40	41	42	41
	4 год.	63	67	68	66
	8 годин	90	94	94	93
	12 годин	101	101	100	101

Таблиця 18.2.1

## Процес твердіння при 72 °C для Прикладу 18.2

Загальн. період (хв.)	Час твердін- ня (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	42-80	41,9	37,4	37,8	Завантаження резервуару 1,975 кг, Початок нагрівання
10	-	80	80,0	68,0	68,6	
18	0	80	80,1	71,6	72,0	Початок твердіння
28	10	75	74,5	70,7	72,4	
33	15	Від 75 до 22	75,0	71,1	72,3	Завершення твердіння, початок охолодження
47,5	-	22	22,5	30,4	30,0	Завершення охолодження, зразок, готові до покриття
Нанесення 3 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	50-80	50	48,0	43,0	Початок нагрівання для додаткового твердіння
12	0	Від 80 до 77	80,0	72,1	72,0	Початок додаткового твердіння
27	15	75	74,9	71,0	72,4	Зразок, 15 хвилинне додаткове твердіння
42	30	Від 74 до 22	73,9	70,7	72,1	Зразок, 30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
61	-	22	-	-	30	Завершення охолодження, вивантаження, зразок

## Процес твердіння при 75 °C для Прикладу 18.2

Загальн. період (хв.)	Час твердін- ня (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встанов- лена вхід. т-ра (°C)	Фактич. Вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна темпера- тура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	42-82	41,8	39,7	40,1	Завантаження резервуару 1,975 кг, Початок нагрівання
13	-	82	82	73,0	72,2	
18	0	Від 82 до 80	81,9	75,2	75,0	Початок твердіння
33	15	Від 78 до 22	77,8	74,2	75,4	Завершення твердіння, початок охолодження, злипання не відбувається
49	-	22	22,5	28,8	29,5	Завершення охолодження, зразок, готові до покриття

## Процес твердіння при 75 °C для Прикладу 18.2 (продовження)

Нанесення 3 % оболонкового покриття на таблетки, як тільки досягається початок нагрівання						
0	-	48-83	48,0	44,5	41,5	Початок нагрівання для додаткового твердіння
13	0	83	83,3	75,6	75,4	Початок додаткового твердіння
28	15	78	78,0	74,6	75,4	Зразок, 15 хвилинне додаткове твердіння
44,5	31,5	77,5 до 22	77,4	74,4	75,4	Зразок, 30 хвилинне додаткове твердіння, початок охолодження
58,5	-	22	24,2	-	30	Завершення охолодження, вивантаження, зразок

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), "температура, виміряна на виході.

Таблиця 18.2.2

		Приклад 18.2					
		Неотверділі ядра		таблеток			
		n=10		n=10		n=10	
	Розмір різця, окружність (in)	3/8		3/8		13/32	
	Компресійна сила (kN)	8		15		15	
Розміри Таблетки	Вага (мг)	253		253		252	
	Товщина (мм)	4,24		4,21		3,77	
	Міцність на розрив (N)	50		68		55	
		Приклад 18.2 отверділі при 72 °C					
	Компресійна сила (kN)	8		15		15	
		15 хвилин твердіння, покриті		15 хвилин твердіння, покриті		15 хвилин твердіння, покриті	
		n=3	n=6	n=3	n=6	n=3	
	Кошик Розчинення *	Без пружини	Із пружиною	Без пружини	Із пружиною	Без пружини	Із пружиною
Розчинення <sup>1</sup> (% вивільнення) SGF	1 год.	22 (4,9)	23 (6,5)	22 (4,8)	24 (5,6)	23 (2,2)	
	2 год.	36 (6,1)	38 (5,4)	36 (6,7)	39 (4,4)	37 (3,9)	
	4 год.	58 (5,8)	63 (2,3)	58 (7,0)	63 (2,3)	59 (5,2)	
	6 годин	75 (4,9)	80 (1,2)	75 (4,9)	80 (1,6)	76 (4,2)	
	8 годин	87 (4,1)	90 (1,2)	88 (3,1)	90 (1,8)	88 (3,2)	
	12 годин	96 (1,9)	99 (0,8)	97(1,2)	98 (1,6)	97 (1,1)	
	16 годин	-	100 (1,4)	-	101 (2,8)	-	

Деяке тестування включало використання стопорної пружини, розміщеної нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу; <sup>1</sup> значення в круглих дужках указують відносно стандартне відхилення.

Таблиця 18.3.1

Процес твердіння при 72 °C для Прикладу 18.3

Загальний період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22-80	25,1	29,4	30,1	Завантаження резервуару 2,0 кг, початок нагрівання
10	-	80	80,2	68,3	68,0	
19	0	80	80,0	71,8	72,0	Початок твердіння
24	5	76	75,7	71,2	72,5	
29	10	Від 76 до 75	76,0	71,3	72,7	
34	15	Від 75 до 22	74,9	70,7	72,2	Завершення твердіння, початок охолодження
49	-	22	22,9	29,1	29,7	Завершення охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 18.3.2

Приклад 18.3			
Неотверділі ядра таблеток			
	Різець	Круглий 3/8 дюймовий	Овальний 0,600×0,270 дюймовий
	Компресійна сила (kN)	15	10-11
		n=5	n=5
Розміри Таблетки	Вага (мг)	250	250
	Товщина (мм)	4,20	3,80-3,84
	Міцність на розрив (N)	83-110	71-76
Приклад 18,3 отверділі при 72 °C			
		15 хвилин твердіння, покриті	15 хвилин твердіння, покриті
		Круглий 3/8 дюймовий	Овальний 0,600×0,270 дюймовий
		n=6	n=6

	Кошик Розчинення *	Без пружини	Із пружиною	Без пружини
Розчинення <sup>1</sup> (% вивільнення) SGF	1 год.	23 (7,0)	23 (4,9)	24 (7,2)
	2 год.	37 (6,2)	38 (3,4)	40 (6,0)
	4 год.	59 (4,6)	61 (1,9)	64 (5,0)
	6 годин	75 (3,5)	79(1,5)	81 (2,8)
	8 годин	87 (2,7)	89(2,1)	91 (2,0)
	12 годин	98 (2,6)	98 (2,6)	98(1,6)

\*Деяке тестування включало використання стопорної пружини, розміщеної нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу.

<sup>1</sup> значення в круглих дужках указують відносне стандартне відхилення.

Таблиця 18.4.1

## Процес твердіння при 72 °С для Прикладу 18.4

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	82	35,6	37,3	36,3	Завантаження резервуару 2,0 кг; Початок нагрівання
8	-	82	82	69,8	68,8	
13,5	0	82	82	72,6	72,0	Початок твердіння
18,5	5	Від 80 до 79	79,6	72,0	73,5	
23,5	10	76	75,9	71,4	73,0	
28,5	15	75	75	70,9	72,4	Зразок
38,5	25	75	74,9	70,9	72,5	
43,5	30	75	75	71,1	72,6	Зразок
51,5	38	75	75,1	71,4	72,7	
58,5	45	75	75	71,4	72,8	Зразок
68,5	55	75	75,2	71,6	73,0	
73,5	60	75	75	71,5	73	Завершення твердіння, зразок, початок охолодження
78,5	-	23	37,4	48	52,2	Продовження охолодження
Процес твердіння при 75 °С для Прикладу 18.4						
Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід. т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	85	26,1	31,0	29,1	Завантаження резервуару 2,0 кг, Початок нагрівання

5	-	82	73,8	61,9	61,1	
11	-	82	79,9	69,3	68,3	
17,5	0	85	85	76,2	75	Початок твердіння
27,5	10	78	77,8	74,4	76,1	
32,5	15	78	77,9	74,5	75,9	Зразок
39,5	22	77,55	77,4	74,1	75,6	
47,5	30	77,5	77,4	74,2	75,6	Зразок
55,5	38	77	76,9	74,0	75,4	
62,5	45	77	77	73,9	75,3	Зразок
69,5	52	77	77,2	73,8	75,3	
77,5	60	77	77,0	73,7	75,3	Завершення твердіння, зразок, початок охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 18.4.2

		Приклад 18.4				
Розміри Таблетки		Неотверділі ядра таблеток				
		n=25				
	Компресійна сила (kN)	15				
	Вага (мг)	254				
	Товщина (мм)	4,15				
	Міцність на розрив (N)	85				
			Приклад 18.4 отверділі при 72 °C		Приклад 18.4 отверділі при 75 °C	
		Неотверділі	15 хв. твердіння	60 хв. твердіння	15 хв. твердіння	60 хв. твердіння
		n=3	n=3	n=3	n=3	n=3
Розчинення (%) вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	26	26	26	26	25
	2 год.	41	41	41	42	40
	4 год.	63	64	65	65	64
	8 годин	89	89	94	91	89
	12 годин	98	99	100	100	99
		Приклад 18.4, 2-тижнева стабільність 15 хвилин твердіння при 72 °C				

		Початкова	25/60 <sup>1</sup>	40/75 <sup>1</sup>	50 °C	
		n=3	n=4	n=4	n=4	
Розчинення (%) вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	26	26	26	27	
	2 год.	41	40	41	42	
	4 год.	64	62	63	65	
	6 годин	-	-	-	-	
	8 годин	89	88	90	92	
		99	99	99	102	

		Приклад 18.4, 2-тижнева стабільність, 15 хвилин твердіння при 75 °C				
		Початкові	25/60 <sup>1</sup>	40/75 <sup>1</sup>	50 °C	
		n=3	n=4	n=4	n=4	
Розчинення (%) вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	26	25	26	25	
	2 год.	42	39	41	40	
	4 год.	65	60	64	63	
	6 годин	-	-	-	-	
	8 годин	91	84	90	91	
		100	95	99	99	

Продовження таблиці 18.4.2

		Приклад 18.4 Стабільність протягом 1 місяця 15 хвилин твердіння при 72 °C				
		Початкова	25/60 <sup>1</sup>	40/75 <sup>1</sup>	50 °C	
		n=3	n=4	n=4	n=3	
Розчинення (% вивільнення) SGF Без пружини	1 год.	26	26	26	26	
	2 год.	41	41	40	41	
	4 год.	64	63	63	66	
	6 годин	-	79	79	83	
	8 годин	89	89	91	93	
	12 годин	99	98	99	101	

<sup>1</sup> умови зберігання, тобто 25 °C / 60 % ВВ або 40 °C / 75 % ВВ

## Приклад 19

- 5 У Прикладі 19, дві різні композиції таблетки Оксикодону HCl, що містять 80 мг Оксикодону HCl, одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид при масі таблетки 250 мг. Одна композиція (Приклад 19.1) містить поліетиленоксид N60K й одна композиція (Приклад 19.2) містить поліетиленоксид N12K.

Композиції:

	Приклад 19.1	Приклад 19.2
Інгредієнт	мг/одиночку	мг/одиночку
Оксикодону HCl	80 (32 %)	80 (32 %)
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 2000000; Polyox™WSR - N60K)	168,75 (67,5 %)	0
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 1000000; Polyox™WSR-N12K)	0	168,75 (67,5 %)
Стеарат магнію	1,25 (0,5 %)	1,25 (0,5 %)
Загальна вага ядра таблетки	250	250

Загальна величина партії (кг)	2,0	2,0
-------------------------------	-----	-----

Покриття	мг/одиночку	мг/одиночку
Оболонкове покриття Opadry	10	10
Загальна вага таблетки (мг)	260	260
Величина покриття партії (кг)	1,4	1,4

10

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. Блендер Patterson Kelly "V (з 1 бар)-8 кварт заповнювали в наступному порядку:

Приблизно 1/2 поліетиленоксиду

Гідрохлорид Оксикодону

15

Залишковий поліетиленоксид

Примітка: поліетиленоксид був просіяний через сито з номером вічка 20, утримуючий матеріал не використовували.

2. Матеріал стадії 1 змішували 5 хвилин при 1 бар.

3. Стеарат магнію завантажували в "V" блендер.

20

4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.

5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет.

6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу при швидкості 30, 000 tph, використовуючи 3/8 дюймовий стандартний округлий, увігнутий (рельєфний) різець. Параметри пресування представлені в Таблицях 19.1 й 19.2.

25

7. Таблетки стадії 6 завантажували в 18 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab.

8. Температурний зонд (дротяна термopара) розміщували у резервуарі безпосередньо вище шару таблеток так, щоб кінець зонда був біля рухливого шару таблеток.

9. Шар таблеток нагрівали, встановлюючи вхідну температуру для досягнення вихідної цільової температури 72 °С. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла цільової температури. Як тільки цільова вихідна температура була досягнута, вхідна температура була пристосована в міру необхідності, щоб підтримати цільову вихідну температуру. Таблетки тверділи протягом 15 хвилин. Після твердіння вхідна температура була встановлена 22 °С, і шар таблеток охолоджували. Температурні профілі для процесів твердіння для Прикладів 19.1 й 19.2 представлені в Таблицях 19.1.1 й 19.2.1.

10. Після охолодження шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 53 °С. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 41 °С, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення маси.

11. Після того, як оболонкове покриття було завершено, шар таблеток охолоджували, встановлюючи вхідну температуру при 22 °С. Шар таблеток охолоджували до вихідної температури 30 °С, або менш досягнутої.

12. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування, включаючи міцність на розрив було виконано наступним чином.

Ядра таблеток (неотверділі), отверділі таблетки, і отверділі/покріті таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик зі стопорною пружиною, розміщеною нагорі кошика, щоб зменшити схильність таблетки прилипати до основи валу) при 100 об/хв в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °С. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5мм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (рН3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включали 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 й 16,0 годин.

Неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування.

Розміри таблетки й результати розчинення представлені в Таблицях 19.1.2 й 19.2.2.

Таблиця 19.1.1

Приклад 19.1 (РЕО N60K)						
Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Температура				Коментарі
		Встановлена вхід. т-ра (°С)	Фактич. вхід, т-ра (°С) <sup>2</sup>	Зонд (°С) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°С) <sup>4</sup>	
0	-	22-80	25,3	26,4	26,9	Завантаження резервуару 1,4 кг; Початок нагрівання
21	0	80	79,9	70,0*	72,0	Початок твердіння
31	10	75,5	75,5	69,1 *	72,2	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
36	15	75,5 до 22	75,4	69,5*	72,4	Завершення твердіння, початок охолодження
50	-	22	22,6	27,5	30,0	Кінець охолодження, зразок

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході; \*низька температура, оцінена в порівнянні з вихідною температурою. Зміна батареї перед процесом Прикладу 19.2.



Таблиця 19.1.2

		Приклад 19.1 (РЕО N60K)		
		Неотверділі ядра таблеток		
		n=15		
	Компресійна сила (kN)	15		
Розміри Таблетки	Вага (мг)	252		
	Товщина (мм)	4,12		
	Міцність на розрив (N)	112		
			Приклад 19..1 отверділі при 72 °C	
		неотверділі	15 хвилин твердіння	Отверділі/покриті
		n=3	n=3	n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF Кошик із пружиною	1 год.	25 (2,3)	25(2,1)	25 (3,7)
	2 год.	40(1,8)	40(1,3)	40 (3,8)
	4 год.	67 (0,7)	66(1,5)	65(1,4)
	6 годин	85(1,0)	86 (3,9)	84(1,0)
	8 годин	97 (0,8)	98(1,8)	95 (0,7)
	12 годин	101 (1,2)	103(1,2)	102 (0,8)
	16 годин	102(0,7)	103(2,0)	103(1,1)

Таблиця 19.2.1

Приклад 19.2 (PEO N12K)						
Температура						Коментарі
Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Встановлена вхід. т-ра (°C)	Фактич. вхід, т-ра (°C) <sup>2</sup>	Зонд (°C) <sup>3</sup>	Вихідна температура (°C) <sup>4</sup>	
0	-	22-80	27,0	31,4	30,9	Завантаження резервуару 1,4 кг; Початок нагрівання
19,5	0	80	80,1	71,5	72,0	Початок твердіння
24,5	5	77	76,7	71,0	72,8	Гарний потік таблеток, злипання не відбувається
29,5	10	75	75,0	70,3	72,0	
34,5	15	Від 75 ДО 22	75,1	70,4	72,0	Завершення твердіння, початок охолодження
49	-	22	22,4	30,0	30,0	Кінець охолодження, зразок

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна, використовуючи температурний зонд (дротяна термopа), <sup>4</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 19.2.2

		Приклад 19.1 (PEON12K)		
		Неотверділі ядра таблеток		
		n=15		
	Компресійна сила (kN)	15		
Розміри Таблетки	Вага (мг)	257		
	Товщина (мм)	4,17		
	Міцність на розрив (N)	107		
			Приклад 19,2 отверділі при 72 °C	
		Неотверділі	15 хвилин твердіння	Отверділі/покриті
		n=3	n=3	n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF Кошик із пружиною	1 год.	277 (7,6)	25 (1,0)	26 (4,0)
	2 год.	44 (4,9)	42 (0,6)	43 (3,7)
	4 год.	72 (2,5)	70 (0,6)	71 (1,8)
	6 годин	92 (1,1)	92 (0,6)	91 (1,2)
	8 годин	102 (0,9)	101 (1,1)	100 (1,4)
	12 годин	102 (1,1)	101 (0,9)	101 (1,3)
	16 годин	103 (0,3)	103 (1,3)	102 (1,1)

Приклад 20:

Визначення твердості вдавлюванням

- 5 У Прикладі 20, таблетки, що відповідають Прикладам 13.1-13.5, 14.1-14.5, 16.1, 16.2, 17.1 й 18.2 піддавали визначенню твердості вдавлюванням з Texture Analyzer, щоб кількісно визначити міцність таблетки.

- 10 Визначення твердості вдавлюванням було виконано з Texture Analyzer TA - XT2 (Texture Technologies Corp., 18 Fairview Road, Scarsdale, NY 10583), обладнаний TA - 8A 1/8 діаметром дюймів стальним шарином зонда. Висота зонда була калібрована на 6 мм вище сталюого штатива з небагато увігнутою поверхнею. Таблетки були розміщені на вершині сталюого штатива й вирівняні прямо під зондом. Кожен тип таблеток був перевірений принаймні один раз. Значення кожного вимірювання були записані. Тестування, виконане на тому ж самому типі таблетки приводило до подібних до результатів, якщо таблетка і зонд не були нецентровані. У
- 15 такому випадку дані були б відхилені після підтвердження візуальною оцінкою тестованої таблетки.

- 20 Визначення твердості вдавлюванням здійснювали за наступними параметрами: пре-тестова швидкість 0,5 мм/с, тестова швидкість 0,5 мм/с, автоматичне зусилля включення 10 грамів, посттестова швидкість 1,0 мм/с, тестовий інтервал 3,0 мм. Результати представлені в Таблицях 20.1-20.3 й на фігурах 20-33.

Таблиця 20.1:

Сила розламування, інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини" і значення роботи

	Результати визначення твердості вдавлюванням			
	Сила розламування (N)	Максимальна Сила(ІЧ) <sup>6</sup>	Інтервал (мм) <sup>7</sup>	Робота (J) <sup>8</sup>
Приклад 13.1 <sup>1</sup>	-	189	3,00	0,284
Приклад 13.2 <sup>1</sup>	-	188	3,00	0,282
Приклад 13.3 <sup>1</sup>	191	-	2,91	0,278
Приклад 13.4 <sup>1</sup>	132	-	1,81	0,119
Приклад 13.5 <sup>1</sup>	167	-	1,82	0,152
Приклад 17.1 <sup>2</sup>	>250 <sup>5</sup>	-	>2,0	>0,250
Приклад 18.2 <sup>2</sup>	194	-	1,80	0,175
Приклад 14.1 <sup>3</sup>	213	-	2,52	0,268
Приклад 14.2 <sup>3</sup>	196	-	2,27	0,222
Приклад 14.3 <sup>3</sup>	161	-	1,90	0,153
Приклад 14.4 <sup>3</sup>	137	-	1,51	0,103
Приклад 14.5 <sup>3</sup>	134	-	1,39	0,093
Приклад 16.1 <sup>4</sup>	227	-	2,23	0,253
Приклад 16.2 <sup>4</sup>	224	-	2,17	0,243

<sup>1</sup> Визначення твердості вдавлюванням, виконане на таблетках, отверділих протягом 30 хвилин і непокритих (час твердіння визначений відповідно способу 4, твердіння починалося, коли температура зонда досягла 70 °С, див. Приклад 13).

<sup>2</sup> Визначення твердості вдавлюванням, виконане на таблетках, отверділих при 72 °С протягом 15 хвилин і покритих (час твердіння визначений відповідно способу 2, твердіння починалося, коли температура вихідного повітря досягла 72 °С, див. Приклади 17 й 18).

<sup>3</sup> Визначення твердості вдавлюванням, виконане на таблетках, отверділих протягом 1 год. й покритих (час твердіння визначений відповідно способу 1, твердіння починалося, коли температура вхідного повітря досягла 75 °С, див. Приклад 14).

<sup>4</sup> Визначення твердості вдавлюванням, виконане на таблетках, отверділих протягом 15 хвилин і покритих (час твердіння визначений відповідно способу 2, твердіння починалося, коли температура вихідного повітря досягла 72 °С, див. Приклад 16).

<sup>5</sup> Пікова сила перевищила межу чутливості.

<sup>6</sup> У тесті у визначення твердості вдавлюванням, де таблетки не розламувалися при тестових умовах, наданих вище, максимальна сила при глибині проникнення 3,0 мм дана замість сили розламування;

<sup>7</sup> Інтервал "глибини проникнення для розкриття тріщини"

<sup>8</sup> Приблизне значення, обчислене, використовуючи рівняння: Робота  $\approx 1/2 \cdot \text{Сила [N]} \times \text{Інтервал [м]}$ .

Таблиця 20.2:

Селективна оцінка сили при зростаючій зміні інтервалу 0,1 мм

Інтервал (мм)	Сила (N)						
	Прикл. 13.1	Прикл. 13.2	Прикл. 13.3	Прикл. 13.4	Прикл. 13.5	Прикл. 17.1	Прикл. 18.2
0,0	0,18	0,18	0,15	0,17	0,24	0,14	0,35
0,1	3,54	4,86	3,67	4,38	5,35	6,12	6,88
0,2	8,76	10,56	9,95	10,29	12,37	15,13	15,51
0,3	15,49	16,97	16,85	17,62	22,22	25,57	25,33
0,4	22,85	24,19	23,81	25,44	32,98	35,86	35,21
0,5	30,43	31,59	30,81	33,42	43,85	46,10	45,25
0,6	37,80	38,82	38,42	41,49	55,41	56,87	55,60
0,7	45,61	46,10	46,61	49,73	67,02	67,69	66,85
0,8	53,30	53,08	54,53	58,37	78,43	78,71	78,24
0,9	60,67	60,25	62,38	67,00	89,60	90,74	89,60
1,0	68,02	67,55	70,89	75,45	100,38	103,18	101,69
1,1	75,29	74,67	80,12	83,75	110,46	116,10	114,50
1,2	82,81	81,40	89,03	91,14	119,87	129,90	127,13
1,3	90,04	88,23	97,49	98,35	129,16	144,28	139,46
1,4	96,85	95,21	105,89	105,88	138,29	158,94	151,41
1,5	103,92	101,84	114,37	112,94	146,76	173,41	162,88
1,6	111,30	108,30	122,31	119,59	154,61	188,13	173,95
1,7	118,27	115,16	129,99	125,85	161,87	202,39	184,52
1,8	125,02	121,81	136,94	131,63	167,65	216,08	193,31
1,9	131,71	128,37	143,45	137,30	165,05	229,06	190,80
2,0	138,09	134,64	149,56	142,86	163,03	241,23	191,16
2,1	144,38	140,46	155,52	148,05	165,82	250,171	192,11
2,2	150,54	146,46	160,93	153,34	168,86	-	191,84
2,3	156,18	152,31	166,39	158,55	171,13	-	189,31
2,4	161,57	157,73	171,41	163,52	172,21	-	185,17
2,5	166,80	163,24	176,29	168,34	171,66	-	179,55
2,6	171,67	168,53	180,67	172,34	169,90	-	173,09
2,7	176,24	173,45	184,52	175,57	167,51	-	166,68
2,8	180,39	178,37	187,79	177,84	164,67	-	158,70
2,9	184,61	183,24	190,54	180,35	161,12	-	148,39
3,0	188,65	187,97	192,92	182,88	156,21	-	137,65

<sup>1</sup> Оцінка сили при інтервалі 2,0825 мм

Таблиця 20.3:

Селективна оцінка сили при зростаючій зміні інтервалу 0,1 мм

Інтервал (мм)	Сила (N)						
	Прикл. 14.1	Прикл. 14.2	Прикл. 14.3	Прикл. 14.4	Прикл. 14.5	Прикл. 16.1	Прикл. 16.2
0,0	0,33	0,27	0,33	0,31	0,41	0,27	0,26
0,1	6,06	6,03	6,55	6,61	5,78	6,22	7,25
0,2	13,81	13,05	13,65	15,53	13,51	13,88	15,52
0,3	22,48	21,42	21,55	24,82	21,87	23,31	25,11
0,4	31,41	29,68	29,51	34,09	31,12	33,72	35,29
0,5	40,00	37,79	37,99	43,44	41,26	43,82	45,31
0,6	48,85	46,69	47,69	52,78	52,22	54,19	55,47
0,7	57,85	55,26	57,19	62,09	63,53	64,60	66,58
0,8	66,76	64,45	66,87	71,64	74,72	75,69	78,37
0,9	75,69	73,68	76,43	81,47	85,73	87,70	90,38
1,0	84,63	83,33	86,31	91,14	96,72	99,88	103,07
1,1	94,04	92,81	95,86	100,28	107,27	112,14	116,67
1,2	103,45	101,93	105,14	109,77	118,11	124,54	130,10
1,3	112,69	111,76	115,04	119,97	128,22	137,12	143,13
1,4	122,63	122,04	125,05	129,55	133,77	149,34	155,78
1,5	132,50	132,04	134,14	137,20	134,95	161,51	168,25
1,6	141,98	141,82	142,58	135,04	139,81	173,01	180,44
1,7	151,21	150,82	150,69	139,12	144,84	184,28	192,28
1,8	160,27	159,44	157,82	143,60	148,83	194,58	203,45
1,9	169,02	168,09	161,72	146,81	151,39	204,27	212,71
2,0	177,84	176,40	162,87	148,59	152,52	213,25	218,71
2,1	186,18	184,67	165,88	149,32	152,56	221,06	223,17
2,2	194,39	192,38	169,78	149,19	151,29	226,97	224,84
2,3	202,16	196,66	173,59	148,16	147,83	219,64	226,60
2,4	208,46	199,43	176,38	146,05	141,54	210,57	228,33
2,5	212,94	202,98	178,44	142,81	134,06	203,85	228,97
2,6	213,83	206,77	179,87	137,70	124,24	197,33	228,49
2,7	216,58	209,46	181,13	131,34	109,53	189,49	227,40
2,8	219,71	211,32	182,02	123,72	88,60	181,26	225,10
2,9	222,51	211,01	181,70	114,09	20,86	174,45	222,87
3,0	224,59	208,85	179,91	102,93	0,16	168,70	220,36

## Приклад 21

Визначення твердості вдавлюванням

- 5 У Прикладі 21, таблетки, що відповідають Прикладам 16,1 (60 мг Оксикодону HCl) і 16,2 (80 мг оксикодону HCl) і комерційні 60 мг OxyContin™ і 80 мг таблетки OxyContin™, піддавали визначенню твердості вдавлюванням з Texture Analyzer, щоб кількісно визначити міцність таблетки.

Визначення твердості вдавлюванням було виконано, як описано в Прикладі 20.

- 10 Результати представлені в Таблиці 21 й на фігурах 34 й 35.

Таблиця 21:

Селективна оцінка сили при зростаючій зміні інтервалу 0,1 мм

Інтервал (мм)	Сила(N)			
	Прикл. 16,1	OxyContin™ 60 мг	Прикл. 16,2	OxyContin™ 80 мг
0,0	0,27	0,42	0,26	0,42
0,1	6,22	14,14	7,25	14,21
0,2	13,88	30,39	15,52	29,75
0,3	23,31	46,53	25,11	44,30
0,4	33,72	61,94	35,29	59,46
0,5	43,82	78,14	45,31	75,33
0,6	54,19	13,58	55,47	91,91
0,7	64,60	0,30	66,58	108,71
0,8	75,69	0,09	78,37	1,48
0,9	87,70	0,00	90,38	1,52
1,0	99,88	0,01	103,07	1,17
1,1	112,14	0,01	116,67	1,31
1,2	124,54	0,00	130,10	3,61
1,3	137,12	0,01	143,13	7,85
1,4	149,34	0,00	155,78	3,49
1,5	161,51	0,00	168,25	0,15
1,6	173,01	0,00	180,44	0,85
1,7	184,28	0,00	192,28	1,46
1,8	194,58	0,00	203,45	1,12
1,9	204,27	0,00	212,71	0,81
2,0	213,25	0,02	218,71	0,52
2,1	221,06	-0,01	223,17	0,14
2,2	226,97	-0,01	224,84	0,13
2,3	219,64	-0,01	226,60	0,10
2,4	210,57	0,01	228,33	0,09
2,5	203,85	0,00	228,97	0,08
2,6	197,33	0,00	228,49	0,08
2,7	189,49	-0,01	227,40	0,07
2,8	181,26	0,00	225,10	0,08
2,9	174,45	0,00	222,87	0,07
3,0	168,70	0,00	220,36	0,08

## Порівняльний приклад 22

- 5 У Порівняльному Прикладі 22 п'ять 150 мг різних таблеток (Приклади 22.1-22.5), включаючи 10, 15, 20, 30 й 40 мг оксикодону HCl одержували, використовуючи композиції, як описано в Прикладі 13, і коригуючи виробничий процес Прикладу 13 таким чином, що таблетки піддавали стадії формування, замість стадії твердіння.

Композиції:

	Приклад 22,1	Приклад 22,2	Приклад 22,3	Приклад 22,4	Приклад 22,5
Інгредієнт	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю	мг/одиницю
Оксикодону HCl	10	15	20	30	40
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™ WSR-301)	138,5	133,5	128,5	118,5	108,5
Стеарат магнію	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
Загальна вага ядра таблетки	150	150	150	150	150

Загальна величина партії	10 кг	10 кг	10 кг	10 кг	10 кг
--------------------------	-------	-------	-------	-------	-------

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними.

1. Блендер Patterson Kelly "V (з 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:

Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301

Гідрохлорид Оксикодону Залишковий поліетиленоксид WSR 301

2. Матеріали стадії 1 змішували 5 хвилин при 1 бар.

3. Стеарат магнію завантажували у "V" блендер.

4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному тиску 1 бар.

5. Суміш стадії 4 заповнювали у поліетиленовий пакет.

6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції таблетувального пресу при швидкості 35,000 tph, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний округлий увігнутий (рельєфний) різець.

7. Таблетки стадії 6 формували при контрольованій температурі пресом Specas. Пресовані таблетки від стадії 6 були розміщені між двома гарячішими пластинами, які були підігрітими до 120 °C і потім пресували при встановленому тиску 1000 кг і витримували 3 хвилини. Формовані таблетки були охолоджені до кімнатної температури перед вимірюванням густини.

Вимірювання густини виконували наступним чином:

Густину таблеток до і після формувальної стадії визначали за правилом Архімеда, використовуючи ваги верхнього завантаження моделі Mettler Толодо # AB 135 - S/FACT,

Серія # 1127430072 і набір для визначення густини 33360, відповідно до наступної процедури:

1. Установка вагів Толодо Mettler з набором для визначення густини.

2. Заповнення мензурки прийнятного розміру (200 мл) гексаном.

3. Зважування таблетки у повітрі й реєстрація ваги, як Вага А.

4. Перенесення тієї ж самої таблетки на більш низьке кільце в межах мензурки, заповненої гексаном.

5. Визначення ваги таблетки в гексані й реєстрація ваги, як Вага В.

6. Виконання обчислення густини відповідно до рівняння

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

де

$\rho$ : Густина таблетки

A: Вага таблетки в повітрі

B: Вага таблетки зануреної у рідину

$\rho_0$ : Густина рідини при даній температурі (густина гексану при 20 °C=0,660 г/мл (Merck Index)

7. Реєстрація густини.

Значення густини, про які повідомляють - середні значення 3 таблеток, і всі відносяться до непокритих таблеток.

Результати представлені в Таблиці 22.1.

Таблиця 22.1

	Густина (г/см <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>		Зміна густини після формування (%) <sup>3</sup>
	Неформована таблетка <sup>2</sup>	Формована таблетка	
Приклад 22.1	1,172	1,213	+3,498
Приклад 22.2	1,174	1,213	+3,322
Приклад 22.3	1,179	1,222	+3,647
Приклад 22.4	1,182	1,231	+4,146
Приклад 22.5	1,222	1,237	+1,227

<sup>1</sup> значення густини - середнє значення вимірювань 3 таблеток; <sup>2</sup> густина "неформованої таблетки" відповідає густині "неотвердженої таблетки" Прикладів 13.1-13.5;<sup>3</sup> зміна густини

після формування відповідає спостережуваній зміні густини у % формованих таблеток у порівнянні з неформованими таблетками.

Приклад 23

У Прикладі 23, одержували 154,5 мг таблетки, що містять 30 мг Гідроморфону HCl, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид.

Композиція:

Інгредієнт	мг/одиночку	г/партію
Гідроморфону HCl	30	1000
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR - 301)	119,25	3975
Стеарат магнію	0,75	25
Загальна вага ядра таблетки	150	
Загальна величина партії	10 кг (2×5 кг)	

Покриття	мг/одиночку	
Оболонкове покриття Opadry	4,5	
Загальна вага таблетки (мг)	154,5	
Величина покриття партії (кг)	8,835 кг	

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. РК V-блендер (із 3 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку:

Приблизно половина поліетиленоксиду 301

Гідроморфону HCl

Залишковий поліетиленоксид 301

2. Матеріали стадії 1 змішували протягом 5 хвилин при включеному підсилювачі бар.

3. Стеарат магнію завантажували у РК V-блендер.

4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 1 хв. при відключеному підсилювачі бар.

5. Суміш стадії 4 наповнювали у поліетиленовий пакет (Примітка: дві 5 - кілограмові суміші були одержані, щоб забезпечити 10 кг, доступних для пресування).

6. Суміш стадії 5 пресували до цільової ваги на 8 позиції роторного таблетувального пресу, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний округлий увігнутий (рельєфний) різець при швидкості 35,000-40,800 tph, використовуючи компресійну силу 5-8 kN.

7. Таблетки стадії 6 завантажували в 24 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab у кількості 9,068 кг.

8. Швидкість резервуару була встановлена при 10 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вхідного повітря, щоб досягти вихідної температури приблизно 72 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла 72 °C. Таблетки затверділи при цільовій вихідній температурі протягом 1 год. Зразок таблеток брали після 30 хвилин твердіння.

9. Після 1 год. твердіння при цільовій вихідній температурі 72 °C, вхідна температура була встановлена 90 °C, щоб збільшити вихідну температуру (температура шару).

10. Після 10 хвилин збільшеного нагрівання, вихідна температура досягла 82 °C. Таблетки продовжували підтримувати гарний потік/рухливий шар. Адгезія не спостерігалася.

11. Вхідна температура була встановлена 22 °C, щоб ініціювати охолодження. Під час періоду охолодження (до вихідної температури 42 °C), адгезія або агломерація таблеток не спостерігалися.

12. Таблетки стадії 11 завантажували в 24 дюймовий резервуар для покриття Compu-Lab у кількості 8,835 кг.

13. Шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вхідного повітря при 55 °C. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала 42 °C, і продовжували, поки не було досягнуто цільове 3 % збільшення маси.

14. Оболонкове покриття проводили при швидкості розпилення 40-45 г/хв., при цільовому повітряному потоці 350 cfm, і початковій швидкості резервуару-10 об/хв, збільшуючи до 15 об/хв. Після завершення покриття, швидкість резервуару була встановлена при 3,5 об/хв, і таблеткам дозволили охолотитися.

15. Таблетки вивантажували.

In vitro тестування включаючи тест на розчинення, хімічний аналіз і кількісний вміст, тест на однорідність виконували наступним чином.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокриті), були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °C. Зразки були проаналізовані високоефективною зворотно-фазовою рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (pH3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм 220 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 й 12,0 годин.



Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокріті), піддавали хімічному аналізу. Гідрохлорид оксикодону екстрагували із двох наборів, по десять таблеток кожний, 900 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували високоефективною зворотно-фазовою рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °С використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокріті), піддавали тестуванню на однорідність. Гідрохлорид оксикодону екстрагували з десяти окремих таблеток кожний з 90 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 100 мл, до повного диспергування таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували високоефективною зворотно-фазовою рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °С використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.

Результати представлені в Таблиці 23.

Таблиця 23

Приклад 23 30 хвилин твердіння		
Кількісний аналіз (% оксикодону HCl) <sup>1</sup>		98,9
Однорідний вміст (% оксикодону HCl) <sup>1</sup>		97,9
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	1 год.	26
	2 год.	42
	4 год.	66
	8 годин	92
	12 годин	101

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl

#### Приклад 24

У Прикладі 24, 150 мг таблетки, що містять 2 мг Гідроморфону HCl одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид.

Композиція:

Інгредієнт	мг/одиночку	г/партію
Гідроморфону HCl	2	66,5
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™ WSR - 301)	147,25	4908,5
Стеарат магнію	0,75	25
Загальна вага ядра таблетки	150	
Загальна величина партії	10 кг (2×5 кг)	

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними:

1. РК V-блендер (із 3 1 бар)-4 кварта заповнювали в наступному порядку:

Приблизно 600 г Поліетиленоксиду 301

Гідроморфону HCl

Приблизно 600 г Поліетиленоксиду 301

2. Матеріали стадії 1 змішували протягом 2 хвилин при включеному 1 бар і потім вивантажували.

3. РК V-блендер (із 3 1 бар)-16 кварт заповнювали в наступному порядку: Приблизно половина залишкового поліетиленоксиду 301

Попередньо змішаний матеріал (від стадії 2) Залишковий поліетиленоксид 301

4. Матеріали стадії 3 змішували протягом 5 хвилин при включеному підсилювачі бар.

5. Стеарат магнію завантажували у РК V-блендер.

6. Матеріали стадії 5 змішували 1 хв. при відключеному підсилювачі бар.

7. Суміш стадії 6 наповнювали у поліетиленовий пакет (Примітка: дві 5 - кілограмові суміші були одержані, щоб забезпечити 10 кг, доступних для пресування).

8. Суміш стадії 7 пресували до цільової ваги на 8 позиції роторного таблетувального пресу, використовуючи 9/32 дюймовий стандартний округлий увігнутий (рельєфний) різець при швидкості 40, 800 tph, використовуючи 2 kN компресійну силу.

9. Таблетки стадії 8 завантажували в 24 дюймовий резервуар для покриття Compru-Lab у кількості 9,146 кг.

10. Швидкість резервуару була встановлена при 10 об/хв, і шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вхідного повітря, щоб досягти вихідної температури приблизно 72 °C. Вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла 72 °C. Таблетки затверділи при цільовій вихідній температурі протягом 1 год. Зразок таблеток брали після 30 хвилин твердіння.

11. Швидкість резервуару була збільшена до 15 об/хв, як тільки вихідна температура досягла 72 °C.

12. Після 1 год. твердіння при цільовій вихідній температурі, вхідна температура була встановлена 22 °C, щоб ініціювати охолодження. Після 3 хвилин охолодження, шар таблеток утворив велику кількість агломератів. Покриття було практично неможливе.

13. Таблетки вивантажували.

Передбачається, що агломерації таблеток можна уникнути, наприклад збільшуючи швидкість резервуару, за допомогою стеарату магнію, як антиадгезивного агента, або накладаючи суб-покриття до твердіння.

In vitro тестування, включаючи тест на розчинення, хімічний аналіз і кількісний вміст, тест на однорідність виконували наступним чином.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокріті), були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37,0 °C. Зразки були проаналізовані високоефективною зворотно-фазовою рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію (pH 3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм 220 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 8,0 й 12,0 годин.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокріті), піддавали хімічному аналізу. Гідрохлорид оксикодону екстрагували із двох наборів, по десять таблеток кожний 900 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 1000 мл, до повного диспергування всіх таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °C використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.

Таблетки, отверділі протягом 30 хвилин (непокріті), піддавали тестуванню на однорідність. Гідрохлорид оксикодону екстрагували з десяти окремих таблеток, кожна з 90 мл 1:2 суміші ацетонітрилу й модельованого шлункового соку без ферменту (SGF) при постійному магнітному перемішуванні в мірній колбі на 100 мл, до повного диспергування таблеток або протягом ночі. Зразок розчину розбавляли й аналізували зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0×250 мм, 5 мкм колонці, підтримуваний при 60 °C використовуючи мобільну фазу, що складається з ацетонітрилу й буфера одноосновного фосфату калію при pH 3,0 з УФ виявленням при 280 нм.

Результати представлені в Таблиці 24.

Таблиця 24

		Приклад 24 30 хвилин твердіння
Хімічний аналіз (% оксикодону HCl) <sup>1</sup>		95,7
Тест на однорідний вміст (% оксикодону HCl) <sup>1</sup>		94,9
Розчинення (% вивільнення) (n=6)	1 год.	26
	2 год.	39
	4 год.	62
	8 годин	89
	12 годин	98

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці оксикодону HCl

## Приклад 25

- У Прикладі 25, дві різні 400 мг таблетки, що містять 60 мг (Приклад 25.1 й 25.2) і 80 мг (Приклад 25.3 й 25.4) оксикодону HCl одержували, використовуючи високомолекулярний поліетиленоксид й низькомолекулярний поліетиленоксид. Дві 100 кг партії виготовляли для кожної композиції.

Інгредієнт	Приклад 25			
	мг/одиночку		мг/одиночку	
Оксикодону HCl	60		80	
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 4000000; Polyox™WSR-301)	229,7		216	
Поліетиленоксид (МВ: приблизно 100000; Polyox™WSR-N10)	106,3		100	
Стеарат магнію	4		4	
Загальна вага ядра таблетки (мг)	400		400	
Приклад	25,1	25,2	25,3	25,4
Загальна величина партії	100 кг	100 кг	100 кг	100 кг

Покриття	мг/одиночку		мг/одиночку	
	мг/одиночку		мг/одиночку	
Оболонкове покриття Opadry	16		16	
Загальна вага таблетки (мг)	416		416	
Приклад	25,1	25,2	25,3	25,4
Величина покриття партії (кг)	91,440	96,307	95,568	98,924

Технологічні стадії виробництва таблеток були наступними.

1. Стеарат магнію пропускали через Sweco Sifter, обладнаний ситом з номером вічка 20, в окрему відповідну ємність.
2. Gemco "V" блендер (з 1 бар)-10 cu.ft. був наповнений у наступному порядку:  
Приблизно 1/2 поліетиленоксиду WSR 301  
Гідрохлорид Оксикодону Поліетиленоксид WSR N10 Залишковий поліетиленоксид WSR 301
3. Матеріали стадії 2 змішували 10 хвилин при 1 бар.
4. Стеарат магнію завантажували в Gemco "V" блендер.
5. Матеріали стадії 4 змішували 2 хвилин при відключеному тиску 1 бар.
6. Суміш стадії 5 завантажували у чистий тарний сталевий контейнер.
7. Суміш стадії 6 пресували до цільової ваги на 40 позиції таблетувального пресу при 124,000 tph, використовуючи 13/32 дюймовий стандартний округлий, увігнутий (рельєфний) різець.
8. Таблетки стадії 7 завантажували в 48-дюймовий резервуар для покриття Accela-coat у кількості 91,440 кг (Приклад 25,1), 96,307 кг (Приклад 25,2), 95,568 кг (Приклад 25,3) і 98,924 кг (Приклад 25,4).
9. Швидкість резервуару була встановлена при 6-10 об/хв, і шар таблеток нагрівали, використовуючи температуру вихідного повітря, щоб досягти 55 °C вхідної температури. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала 40 °C, і продовжували протягом 10, 15 або 16 хвилин. Початкове оболонкове покриття наносили, щоб одержати "покриття" для таблеток, яке функціонує як антиадгезивний засіб під час процесів твердіння.
10. Після завершення "покриття", шар таблеток нагрівали, встановлюючи температуру вихідного повітря щоб досягти цільової температури вхідного повітря 75 °C (Приклад 25.1 й 25.3) або досягти цільової вихідної температури 78 °C (Приклад 25.2 й 25.4). Таблетки тверділи при цільовій температурі протягом 65 хвилин (Приклад 25.1), 52 хвилини (Приклад 25.2), 80 хвилин (Приклад 25.3) і 55 хвилин (Приклад 25.4). Для прикладу 25.1 й 25.3, вихідна точка твердіння (як описано способом 1) була ініційована, як тільки вхідна температура досягла цільової вхідної температури. Для Прикладу 25.2 й 25.4 вихідна точка твердіння (як описано способом 2) була ініційована, як тільки вихідна температура досягла цільової вихідної температури. Температурний профіль для процесів твердіння Прикладів 25.1-25.4 представлений в Таблицях 25.1.1-25.4.1.
11. Під час процесів твердіння швидкість резервуару була збільшена від 7 до 9 об/хв (Приклад 25.1 й 25.3) і від 10 до 12 об/хв (Приклад 25.2 й 25.4). Для прикладів 25.1-25.4, 20 г.

стеарату магнію додавали як антиадгезивний засіб. Шар таблеток охолоджували, встановлюючи вихідний температурний режим 30 °С.

12. Після охолодження шар таблеток нагрівали, використовуючи вхідну температуру 53 °С. Покриття оболонкою розпочинали, як тільки вихідна температура досягала приблизно 39 °С, і продовжували, поки не було досягнуто 4 % цільове збільшення маси.

13. Після того, як оболонкове покриття було завершено, шар таблеток охолоджували, встановлюючи вихідну температуру при 27 °С. Шар таблеток охолоджували до вихідної температури 30 °С, або менш досягнутої.

14. Таблетки вивантажували.

10 In vitro тестування, включаючи міцність на розрив, було виконано наступним чином.

Отверділі й покриті оболонкою таблетки були протестовані in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С. Зразки були проаналізовані зворотно-фазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ) на Water Atlantis dC<sub>18</sub> 3,0 × 150 мм, 3мкм колонці, використовуючи мобільну фазу, що складається із суміші ацетонітрилу й буфера неосновного фосфату калію (3,0) при УФ виявленні при довжині хвилі 230 нм. Типові точки часу включають 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 й 12,0 годин.

Неотверділі таблетки піддавали тестуванню міцності на розрив, застосовуючи силу максимально 196 Ньютонів, використовуючи апарат Schleuniger 2E/106, щоб оцінити резистентність таблетки до руйнування. Результати представлені в Таблицях 25.1.2-25.4.2.

Таблиця 25.1.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 25.1

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	52	60	41	7	
5	0	75	60	59	7	Початок твердіння
15	10	81	65	66	7	
25	20	85	68	70	7	
35	30	73	71	70	9	
45	40	75	72	72	9	
55	50	75	72	72	9	
65	60	74	72	72	9	
70	65	75	72	72	9	Завершення твердіння, додавання стеарату магнію 20г
71	-	74	30	72	9	Початок охолодження
81	-	32	30	52	9	
91	-	24	30	36	9	
94	-	23	30	30	9	Завершення охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 25.1.2

Приклад 25.1			
		Не отверділі	Отверділі, покриті
Розміри Таблетки	Вага (мг)	401 (n=120)	-
	Міцність на розрив (N)	112 (n=50)	-

Таблиця 25.2.1:

## Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 252

Загальний період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	69	65	46	10	
3	-	75	65	53	10	
13	-	85	70	65	10	
23	-	90	75	69	10	
33	0	90	77	77	10	Початок твердіння
43	10	78	77	75	10	
53	20	79	77	77	10	
63	30	81	77	77	10	
73	40	80	77	77	12	
83	50	79	77	77	12	
85	52	80	77	77	12	Завершення твердіння, додавання стеарату магнію 20 г
86	-	80	30	77	12	Початок охолодження
96	-	37	30	54	12	
106	-	29	25	47	12	
116	-	24	25	30	12	Завершення охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 25.2.2

		Приклад 25.2		
		Не отверділі	Отверділі, покриті Вихідні дані	Отверділі, покриті дані 2-го тесту
Розміри Таблетки	Вага (мг)	400 (n=120)	-	-
	Міцність на розрив (N)	103 (n=40)	-	-
			n=6	n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF	1 год.	-	23	24
	2 год.	-	39	43
	4 год.	-	62	70
	6 годин	-	79	88
	8 годин	-	90	99
	12 годин	-	97	103

Таблиця 25.3.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 25.3

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	55	65	39	7	
5	0	75	65	58	7	Початок твердіння
15	10	82	66	66	7	
25	20	86	68	70	7	
35	30	76	72	72	7	
45	40	75	72	72	7	
55	50	75	72	72	7	
65	60	75	72	72	9	
75	70	74	72	72	9	
85	80	74	72	72	9	Завершення твердіння, додавання стеарату магнію 2Сг
86	-	75	30	72	9	Початок охолодження
96	-	33	30	53	9	
106	-	26	30	39	9	
112	-	23	30	30	9	Завершення охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 1, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 25.3.2

		Приклад 25.3		
		Не отверділі	Отверділі, покриті Вихідні дані	Отверділі, покриті Дані 2-го тесту
Розміри Таблетки	Вага (мг)	400 (n=120)	-	-
	Товщина (мм)	-	-	-
	Діаметр (мм)	-	-	-
	Міцність на розрив (N)	111 (n=40)	-	-

Таблиця 25.4.1:

Температурний профіль процесу твердіння для Прикладу 25.4

Загальн. період (хв.)	Час твердіння (хв.) <sup>1</sup>	Вхід, темп. (°C) <sup>2</sup>	Встановлена вихідна темп. (°C)	Фактична вихідна темп. (°C) <sup>3</sup>	Швидкість резервуару (об/хв)	Коментарі
0	-	60	70	43	10	
10	-	80	75	64	10	
20	-	85	75	69	10	
30	-	88	76	74	10	
33	0	88	78	78	10	Початок твердіння
43	10	75	78	76	12	
53	20	84	78	79	12	
63	30	82	78	78	12	
73	40	79	78	78	12	
83	50	82	78	78	12	
88	55	80	78	78	12	Завершення твердіння, додавання стеарату магнію 20 г
89	-	79	30	78	12	Початок охолодження
99	-	38	25	54	12	
109	-	26	25	45	12	
113	-	23	25	34	12	Завершення охолодження

<sup>1</sup> визначений відповідно до способу 2, <sup>2</sup> температура, виміряна на вході, <sup>3</sup> температура, виміряна на виході.

Таблиця 25.4.2

Приклад 25.4				
		Не отверділі	Отверділі, покриті. Вихідні дані	Отверділі, покриті, дані 2-го тесту
Розміри Таблетки	Вага (мг)	400 (n=120)	-	-
	Товщина (мм)	-	-	-
	Діаметр (мм)	-	-	-
	Міцність на розрив (N)	101 (n=40)	-	-
			n=6	n=6
Розчинення (%) вивільнення) SGF	1 год.	-	25	29
	2 год.	-	42	47
	4 год.	-	66	73
	6 годин	-	84	91
	8 годин	-	96	99
	12 годин	-	100	101

Таблиця 25.5

	Густина (г/см <sup>3</sup> ) <sup>1</sup>			Зміна густини після твердіння(%) <sup>2</sup>
	Не отверділі	30 хвилин отвердіння	60 хвилин твердіння	
Приклад 25,1	1,205	1, 153	1, 138	- 5, 560
Приклад 25,3	1,207	1, 158	1, 156	-4, 225

<sup>1</sup> Густина була виміряна, як описано для Прикладу 13. Значення густини - середнє значення вимірювань 3 таблеток; <sup>2</sup> зміна густини після того, як твердіння відповідає спостережуваній зміні густини у % таблеток, отверділих протягом 60 хвилин у порівнянні з неотверділими таблетками.

#### Приклад 26

У Прикладі 26, рандомізоване, відкритомічене, однократнодозове, чотирикратної обробки, чотириперіодове, чотиристороннє перехресне дослідження здорових людських суб'єктів проводилося, щоб оцінити фармакокінетичні характеристики і відносну біодоступність трьох композицій оксикодону, резистентних щодо пошкодження (10 мг оксикодону HCl таблетки Прикладів 7,1-7,3 щодо комерційної композиції ОхуContin® (10 мг), натщесерце й після їжі.

Обробка у дослідженні була наступною:

Тестова обробка:

Обробка 1A: 1x10 мг таблетка Оксикодону HCl Прикладу 7,3 (Композиція 1A) призначали натщесерце або після їжі.

Обробка 1B: 1x10 мг таблетка Оксикодону HCl Прикладу 7,2 (Композиція 1B) призначали натщесерце або після їжі.

Обробка 1C: 1x10 мг таблетка Оксикодону HCl Прикладу 7,1 (Композиція 1C) призначали натщесерце або після їжі.

Еталонна обробка:

Обробка OC: 1x таблетка 10 мг ОхуContin® призначали натщесерце або після їжі.

При кожній обробці таблетки призначали перорально з водою 8 унцій (240 мл) однократною дозою натщесерце або після їжі.

Оскільки це дослідження проводилося на здорових людських суб'єктах, опіоїдний антагоніст гідрохлорид налтрексону застосовувався, щоб мінімізувати пов'язані з опіоїдом побічні ефекти.

Вибір суб'єктів

Скринінгові процедури

Наступні скринінгові процедури, були виконані для всіх потенційних суб'єктів при скринінговому відвідуванні, проведеному протягом 28 днів до призначення першої дози:

- Згода на основі повної інформації.

- Вага, ріст, індекс маси тіла (BMI), і демографічні дані.

- Оцінка критеріїв включення/виключення.

- Медична й медикаментозна історія, включаючи супутнє лікування.

- Показники життєво важливих функцій - кров'яний тиск, частота дихання, оральна температура, і частота пульсу (після сидіння протягом приблизно 5 хвилин) і кров'яний тиск і частота пульсу після стояння приблизно 2 хвилини - і пульсоксиметрія (SPO<sub>2</sub>), включаючи, запитання "Як Ви почуваетесь?".

- Звичайний медичний огляд (може по черзі бути виконаний при Реєстрації Періоду 1).

- Клінічні лабораторні оцінки (включаючи біохімію, гематологію, і аналіз сечі [UA]).

- Електрокардіограма з 12 відведеннями (ЕКГ).

- Скринінг на гепатит (включаючи поверхневий антиген вірусу гепатиту В [HBsAg], антитіло поверхневого антигену вірусу гепатиту В [HBsAb], антитіло вірусу гепатиту С [anti - HCV]) і вибрана медикаментозна залежність.

- Сироватковий тест на предмет вагітності (тільки суб'єкти жіночої статі).

- Тест на сироватковий фолікулін-стимулювальний гормон (тільки для жінок у постменопаузі)

Критерії включення

- Суб'єкти з наступними критеріями були включені у дослідження.

- Чоловіки й жінки віком 18-50 років включно.

- Вага тіла в межах від 50-100 кг (110 до 220 фунтів) і BMI ≥18 й ≤34 (кг/м<sup>2</sup>).



- Здорові і без суттєвої патології, як визначено історією захворювання, медичним оглядом, показниками життєво важливих функцій і ЕКГ.

5 - Жінки фертильного віку повинні використовувати адекватний і достовірний метод контрацепції (наприклад, бар'єрний із сперміцидною піною або гелем, внутрішньоматковий засіб, гормональна контрацепція (одні тільки гормональні контрацептиви не є прийнятними). Жінки, в постменопаузі, повинні мати >1 року постменопаузного періоду і мають збільшений серологічний рівень FSH.

- Згодні з'їдати всю їжу, постачену під час дослідження.

Критерії виключення

10 Наступні критерії виключали потенційних суб'єктів з дослідження.

- Жінки, які вагітні (позитивний тест на людський бета хоріонічний гонадотропін) або лактуючі.

- Будь-яка історія медикаментозної залежності або зловживання алкоголем протягом 5 років.

15 - Історія або будь-які поточні стани, при яких можлива інтерференція з абсорбцією лікарського засобу, розподілом, метаболізмом або екскрецією.

- Використання опіоїдних медикаментів за останні 30 днів.

- Історія чутливості до оксикодону, налтрексону або релевантних сполук.

- Будь-яка історія частоті нудоти або блювоти незалежно від етіології.

- Будь-яка історія пароксизмів або травми голови з поточним ускладненням.

20 - Участь у клінічному медикаментозному дослідженні протягом 30 днів, що передують початковій дозі у цьому дослідженні.

- Будь-яка значна хвороба протягом 30 днів, що передують початковій дозі у цьому дослідженні.

25 - Використання будь-якого лікування, включаючи гормональну замісну терапію щитовидної залози (гормональна контрацепція дозволена), вітаміни, трав'яні, та/або мінеральні добавки, протягом цих 7 днів, що передують початковій дозі.

- Відмова стримуватися від їжі за 10 годин до й 4 год. після призначення досліджуваних препаратів й повне утримання від кофеїну або ксантину під час кожного обмеження.

30 - Споживання алкогольних напоїв протягом сорока восьми (48) годин після початкового призначення досліджуваного лікарського засобу (День 1) або в будь-який час після початкового призначення досліджуваного лікарського засобу.

- Історія паління або використання нікотинних продуктів протягом 45 днів після призначення досліджуваного лікарського засобу або позитивний тест на уротинін.

35 - Донорство крові або продуктів крові протягом 30 днів до призначення досліджуваних препаратів або в будь-який час дослідження, крім, як потрібно відповідно до цього протоколу.

- Позитивні результати уринарного медикаментозного скринінгу, алкогольного скринінгу при реєстрації кожного періоду, і HBsAg, HBsAb (якщо не імунізовані), анти-HCV.

- Позитивний тест сенсibilізації на Налоксон HCl.

- Наявність Синдрому Жильбера або будь-якої відомої гепатобіліарної патології.

40 - Рішення дослідника, що суб'єкт є неприйнятним внаслідок причин, окремо не вказаних в критеріях виключення.

45 - Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення були рандомізовані у дослідження. Очікувалося, що приблизно 34 суб'єкта будуть рандомізовані з 30 цільовими суб'єктами до завершення дослідження. Будь-який суб'єкт, хто переривав дослідження, міг бути заміщений.

- Суб'єкти були розподілені за рандомізованим планом розподілу (RAS) у співвідношенні 2:1 натщесерце або після їжі, із двадцятьма суб'єктами, які будуть рандомізовані у стані натщесерце й 10 суб'єктами, які будуть рандомізовані у стані після їжі.

Процедури Реєстрації

50 У День-1 Періоду 1, суб'єкти були допущені до дослідження й були піддані тесту на сенсibilізацію щодо гідрохлориду налоксону. Результати тесту повинні були бути негативними для суб'єктів, щоб продовжувати дослідження. Показники життєво важливих функцій й SPO<sub>2</sub> вимірювали до й після Налоксону HCl.

55 Наступні процедури були також виконані для всіх суб'єктів при Реєстрації протягом кожного періоду.

Перевірка критеріїв включення/виключення, включаючи перевірку готовності утримуватися від кофеїну або ксантину.

- Звичайний медичний огляд тільки при Реєстрації Періоду 1 (якщо не виконаний при скринінгу).

- Показники життєво важливих функцій - кров'яний тиск, частота дихання, і частота пульсу (після сидіння протягом приблизно 5 хвилин)-і  $\text{SPO}_2$ , включаючи, запитання "Як Ви почуваетесь?".

5 - Алкогольний скринінг (через алкогольно-респіраторну трубку), скринінг на котинін і вибрану медикаментозну залежність.

- Уринарний тест на наявність вагітності (для всіх жіночих суб'єктів).

- Перевірка лікування й історії захворювання.

- Моніторинг супутнього лікування й реєстрація.

- Моніторинг побічних ефектів й реєстрація.

10 Для суб'єктів, щоб продовжити їхню участь у дослідженні, результати медикаментозного скринінгу (включаючи алкоголь й котинін) повинні бути доступними й негативними перед дозуванням. Крім того, безперервна піддатливість із супутнім лікуванням й рестрикціями була перевірена при реєстрації й протягом дослідження в адекватній вихідній документації.

15 Перед першим дозуванням у Періоді 1, суб'єкти були рандомізовані до наступної обробки, у якій тестова і еталонна обробка отримані в зазначеному порядку. Послідовність обробки відповідно до рандомізованого плану розподілу (RAS) була одержана біостатистичним методом, який не включався в оцінку результатів дослідження. Рандомізація використовувалася у цьому дослідженні, щоб поліпшити достовірність статистичних порівнянь впродовж дослідження.

20 Послідовність обробки для цього дослідження представлена в Таблиці 26.1:

Таблиця 26.1

	Період 1	Період 2	Період 3	Період 4
Послідовність	Лікування			
1	ОС	1С	1А	1В
2	1А	ОС	1В	1С
3	1В	1А	1С	ОС
4	1С	1В	ОС	1А

#### Процедури Дослідження

25 Дослідження включало чотири періоди дослідження, кожний з призначенням однократної дози. Був період промивання сім днів між призначеннями дози в кожний період дослідження. Під час кожного періоду суб'єкти були обмежені місцем дослідження від дня перед призначенням досліджуваних препаратів, протягом 48 годин після призначення досліджуваних препаратів, і повернулися до місця дослідження для 72-годинних процедур.

30 У кожному періоді дослідження суб'єктам призначали одну тестову композицію оксикодону (10 мг) або таблетки ОхуContin® (ОС) 10 мг з 240 мл води, після 10-годинного нічного голодування (для обробки натщесерце). Суб'єкти одержували обробку натщесерце, продовжували голодувати протягом 4 годин після дозування. Суб'єкти, що одержують обробку під час їжі, починали із стандартного харчування (FDA сніданок з високим вмістом жирів) за 30 хвилин до призначення лікарського засобу. Суб'єкти отримували дозу через 30 хвилин після початку споживання їжі, і ніяка їжа не була дозволена протягом принаймні 4 годин після дозування.

Суб'єкти одержували таблетки налтрексону гідрохлориду 50 мг в - 12, 0, 12, 24, і 36 годин відносно кожної тестової композиції або дозування ОхуContin®.

40 Суб'єкти одержували дозу досліджуваного препарату в положеннях стоячи або сидячи. Суб'єкти залишалися у вертикальному положенні мінімум 4 години

Клінічним лабораторним зразкам передував голод (принаймні 10 годин) (не включаючи воду). Голодування не було потрібно для недозованих днів дослідження.

45 Протягом дослідження були зареєстровані побічні ефекти й супутнє лікування, і показники життєво важливих функцій (включаючи кров'яний тиск, температуру тіла, частоту пульсу і частоту дихання) і  $\text{SPO}_2$  підлягали моніторингу.

Зразки крові для визначення плазменних концентрацій оксикодону були отримані для кожного суб'єкта в переддозі й на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 годин постдозі протягом кожного періоду.

50 Для кожного зразка 6 мл венозної крові були взяті через постійний катетер та/або пряму венопункцію в пробірки, що містять антикоагулянт  $\text{K}_2\text{EDTA}$  (6 мл фракція  $\text{K}_2\text{EDTA}$  Vacutainer® вакуумні колекційні пробірки). Плазменні концентрації оксикодону були визначені кількісно рідинною хроматографією разом з мас - спектрометрією.

Процедури Завершення Дослідження

Наступні процедури були виконані в клініці для всіх суб'єктів наприкінці дослідження (Завершення Дослідження) або при перериванні дослідження:

- Оцінка супутнього лікування.

5 - Показники життєво важливих функцій й  $SpO_2$ , включаючи, Запитання "Як Ви почуваетесь?".

- Медичний огляд.

- ЕКГ із 12 відведеннями.

10 - Клінічні лабораторні оцінки (включаючи біохімію [пост принаймні 10 годин], гематологія, і аналіз сечі).

- Оцінки побічних ефектів.

- Сироватковий тест на предмет вагітності (для жіночих суб'єктів тільки).

Результати цього дослідження показані у Таблицях 26.2-26.5.

Таблиця 26.2:

Середні дані фармакокінетичних параметрів Обробка 1A, 1B, 1C й ОС (стан після їжі)

Обробка 1A - харчування							
	$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_t$	$AUC_{inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг·год./мл)	(нг·год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	12	12	12	11	12	12	12
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	11,3	5,08	122	134	4,22	0,170	0,0833
SD	5,54	2,46	55,3	42,5	0,884	0,0292	0,195
ХВИЛИНИ	0, 372	1,00	1,13	86,2	3,34	0,114	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	10,7	5,00	120	121	3,94	0,177	0
МАКС.	20,5	10,0	221	223	6,10	0,207	0,500
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	8,63	NA	85,8	128	NA	NA	NA
Обробка 1B - харчування							
	$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_t$	$AUC_{inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг·год./мл)	(нг·год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	12	12	12	12	12	12	12
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	14,2	5,25	133	134	4,37	0, 164	0,0833
SD	3,36	1,48	40,2	40,3	0,947	0,0283	0,195
ХВИЛИНИ	8,11	3,00	63,7	64,5	3,28	0,0990	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	14,2	5,00	126	127	4,22	0,165	0
МАКС.	18,5	8,00	205	207	7,00	0,211	0,500
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	13,8	NA	127	128	NA	NA	NA
Обробка 1C-харчування							
	$C_{max}$	$t_{max}$	$AUC_t$	$AUC_{inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг·год./мл)	(нг·год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	12	12	12	12	12	12	12
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	17,1	4,21	138	139	4,41	0,162	0,0417

Продовження таблиці 26.2:

SD	4,66	1,21	42,9	42,9	0,843	0,0263	0,144
ХВИЛИНИ	11,6	1,50	91,4	92,5	3,43	0,107	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	16,5	4,50	122	123	4,03	0,173	0
МАКС	27,9	6,00	218	219	6,49	0,202	0,500
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	16,5	NA	133	134	NA	NA	NA
Обробка ОС - харчування							
	$C_{\max}$	$t_{\max}$	$AUC_t$	$AUC_{\inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_Z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг год./мл)	(нг год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	12	12	12	12	12	12	12
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	13,2	3,17	142	143	4,83	0,146	0
SD	3,20	1,85	39,3	39,5	0,702	0,0189	0
ХВИЛИНИ	8,85	1,00	95,2	95,9	3,93	0,105	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	12,3	2,25	124	125	4,76	0,146	0
МАКС.	18,1	6,00	218	219	6,59	0,176	0
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	12,8	NA	137	138	NA	NA	NA

NA = не застосовний.

Таблиця 26.3:

Середні дані фармакокінетичних параметрів Обробка 1А, 1В, 1С й ОС (натщесерце)

Обробка 1А - натщесерце							
	$C_{\max}$	$t_{\max}$	$AUC_t$	$AUC_{\inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_Z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг год./мл)	(нг год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	20	20	20	20	20	20	20
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	8,84	4,60	109	111	4,66	0,156	0,0250
СТ.ВІДХ.	2,25	1,90	20,1	20,3	1,26	0,0279	0,112
ХВИЛИНИ	4,85	2,00	69,0	69,8	3,56	0,0752	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	8,53	5,00	114	114	4,29	0,162	0
МАКС.	13,2	10,0	138	139	9,22	0,195	0,500
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	8,56	NA	108	109	NA	NA	NA
Обробка 1В - натщесерце							
	$C_{\max}$	$t_{\max}$	$AUC_t$	$AUC_{\inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_Z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг год./мл)	(нг год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	19	19	19	19	19	19	19
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	9,97	4,58	115	116	4,67	0,156	0
СТ.ВІДХ.	1,82	1,18	23,8	23,8	1,24	0,0309	0
ХВИЛИНИ	6,90	2,00	75,2	76,3	3,53	0,0878	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	10,0	5,00	121	122	4,35	0,159	0
МАКС.	14,1	6,00	152	153	7,90	0,197	0

Продовженн таблиці 26.3:

СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	9,81	NA	113	114	NA	NA	NA
Обробка 1С - натщесерце							
	$C_{\max}$	$t_{\max}$	$AUC_e$	$AUC_{inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг·год./мл)	(нг·год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	22	22	22	22	22	22	22
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	13,6	3,75	110	111	4,18	0,169	0,0227
СТ.ВІДХ.	3,79	1,38	18,5	18,5	0,594	0,0256	0,107
ХВИЛИНИ	8,64	1,00	70,6	71,1	2,92	0,135	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	12,9	3,75	112	113	4,13	0,169	0
МАКС.	23,7	6,00	142	143	5,14	0,237	0,500
СЕР. ГЕОМЕТРИЧНЕ	13,2	NA	108	109	NA	NA	NA
Обробка ОС - натщесерце							
	$C_{\max}$	$t_{\max}$	$AUC_t$	$AUC_{inf}$	$t_{1/2Z}$	$\lambda_z$	$t_{lag}$
	(нг/мл)	(год.)	(нг·год./мл)	(нг·год./мл)	(год.)	(1/год.)	(год.)
N	19	19	19	19	19	19	19
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	9,73	2,82	114	115	4,82	0,154	0
СТ.ВІДХ.	1,67	0,960	26,0	26,2	1,41	0,0379	0
хвилини	7,38	1,00	76,3	77,8	3,11	0,0839	0
СЕРЕДНЄ ЗНАЧЕННЯ	9,57	3,00	112	112	4,37	0,159	0
МАКС.	13,2	5,00	181	183	8,27	0,223	0
СЕРЕДНЄ ГЕОМЕТРИЧНЕ	9,60	NA	112	113	NA	NA	NA

NA = не застосовний.

Таблиця 26.4:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: приклад біодоступності таблеток 7.1-7.3 Відносно 10 мг ОхуContin® у стані харчування (популяція: повний аналіз)

Порівняння (Тест проти Еталону)	$C_{\max}$ Сер. значення найменших квадратів (тест/еталон) <sup>a</sup>	90 % довірчий інтервал <sup>b</sup>	$AUC_t$ Сер. значення найменших квадратів (тест/еталон) <sup>a</sup>	90 % довірчий інтервал <sup>b</sup>
1А проти ОС	67,5	[47,84, 95,16]	62,6	[39,30, 99,83]
1В проти ОС	108,0	[76,59, 152,33]	92,9	[58,31, 148,14]
1С проти ОС	129,0	[91,54, 182,07]	97,0	[60,83, 154,52]

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів отримані від ANOVA. Натуральні log (ln) обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини; Співвідношення значень параметрів для ln-трансформованих показників (виражені як відсоток). LN-трансформоване співвідношення трансформували назад до лінійної шкали (тест = Обробка 1А, 1В, 1С; еталон = Обробка ОС); <sup>b</sup> 90 % - ий довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). LN-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

Таблиця 26.5:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: Приклад біодоступності таблеток 7,1-7,3 відносно 10 мг ОхуContin® у стані натщесерце (популяція: повний аналіз)

Порівняння (Тест проти Еталону)	$C_{\max}$ Сер. значення найменших квадратів (тест/еталон) <sup>a</sup>	90 % довірчий інтервал <sup>b</sup>	AUC <sub>t</sub> Сер. значення найменших квадратів (тест/еталон) <sup>a</sup>	90 % довірчий інтервал <sup>b</sup>
1A проти ОС	89,5	[82,76, 96,891]	97,0	[92,26, 102,79]
1B проти ОС	99,0	[91,33, 107,30]	101,0	[95,42, 106,57]
1C проти ОС	133,0	[123,23, 143,86]	96,4	[91,43, 101,68]

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів отримані від ANOVA. Натуральні log (ln) обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини; Співвідношення значень параметрів для ln-трансформованих показників (виражене як відсоток). LN-трансформоване співвідношення трансформували назад до лінійної шкали (тест = Обробка 1A, 1B, 1C; еталон = Обробка ОС); <sup>b</sup> 90 % - ий довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). LN-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

#### Приклад 27

У Прикладі 27, таблетки оксикодону HCl Прикладу 7.2, і Прикладу 14.2-14.5 що містять 10, 15, 20, 30, і 40 мг оксикодону HCl відповідно піддавали безлічі тестувань на резистентність щодо пошкодження, використовуючи механічну силу й хімічну екстракцію, щоб оцінити їхню резистентність до фізичних та хімічних маніпуляцій,

Тестові результати були порівняні з контрольними даними, визначеними як відсоток Активного Фармацевтичного Інгредієнта (АФІ), вивільненого з непошкоджених таблеток після in vitro розчинення в модельованому шлунковому соку без ферменту (SGF) протягом 45 хвилин. Цей компаратор був обраний як базисна точка, щоб апроксимувати кількість АФІ, присутнього в організмі (після 45 хвилин), коли продукт прийнятий, як призначено. Доступні результати дійсної товарної композиції, ОхуContin™, представлені для порівняння також.

Були одержані п'ять таблеток різної міцності (10, 15, 20, 30 й 40 мг оксикодону HCl, відповідно Прикладу 7.2, і Прикладам 14.2-14.5). Усе таблетки мали той же самий розмір і вагу, тому все тестування було виконано на брекетиноу таблетки з найнижчим співвідношенням АФІ щодо ексціпієнта (10 мг, Приклад 7.2) і найвищим співвідношенням АФІ щодо ексціпієнта (40 мг, Приклад 14.5). Крім того, рівень 1 тестування був виконаний на проміжній силі таблетки (15, 20 й 30 мг, Приклади 14.2, 14.3 й 14.4), щоб оцінити резистентність до фізичного втручання і наступної хімічної екстракції, використовуючи ступку й товчачик. Подальше тестування не було виконано на цих таблетках, оскільки вищі рівні тестування використовують кавомолку, що приводить до подібного гранулометричного складу частинок й подібної кількості екстрагованого АФІ для брекетиноу - розмелених таблеток (Приклад 7.2 й 14.5).

Експериментальні методики, використовувані для цього тестування, були розроблені, щоб забезпечити процедури для моделювання й оцінки загальноприйнятих методик залежності. Чотири рівні резистентності щодо пошкодження були широко визначені, щоб одержати апроксимальний відносний рівень резистентності щодо пошкодження. Кілька розглянуті підходів щодо втручання; вони включають механічну силу (застосовувану для пошкодження медикамента), доступність і токсичність екстракційних розчинників, тривалість екстракції, і термообробку. Кожен вищий рівень резистентності щодо пошкодження представляє збільшення ступеня складності, необхідного, щоб успішно пошкодити медикамент. Визначення рівнів резистентності щодо пошкодження, включаючи приклади устаткування й реактивів, представлені в Таблиці 27.1.

Таблиця 27.1:

## Визначення й приклади тестування

Рівень	Визначення	Ступінь складності	Приклади обладнання	Приклади реактивів
0	Здатний до безпосереднього зловживання без виготовлення	Незначний	N/A	Жоден
1	Легке зловживання через безліч засобів без реактиву або з легко доступним реактивом. Реактиви безпосередньо неперетравлювані, і екстракційний час коротший	Мінімальний	Подрібнювальний інструмент (молоток, дробарка і т. д.)	Вода, спирти, очищені перегонкою (горілка, хлопкоочищувач, і т.д), оцет, двовуглекислий натрій, кулінарний жир
2	Легке зловживання з додатковою підготовкою, що вимагає деякого планування	Помірний	Інструменти для IV виготовлення, розмелювальні інструменти (кавомолка, блендер), мікрохвильова піч	100 % - ий етанол (спирт із зернової сировини, Everclear) міцні кислотні й основні розчини
	Реактиви безпосередньо неперетравлювані, хоча більш шкідливі, екстракційний час коротше, і застосування термообробки			
3	Підготовка до зловживання вимагає знання хімії лікарського засобу, включає менш легкодоступні реактиви, може вимагати промислових інструментів, включає складні процеси (наприклад, двофазна екстракція). Деякі реактиви шкідливі й не є безпосередньо неперетравлюваними, екстракційний час і температура збільшені	Реальний	Ударний млин (наприклад, Fitzmill)	На додаток до раніше внесених в список розчинників: метанол, етер, ізопропанол, ацетон, етилацетат

## Тестування результатів

Дані контролю ("прийняті як призначено") і допустимі межі

- 5 Тестування розчинення непошкоджених таблеток Прикладу 7.2, і Прикладів 14.2-14.5 було виконано in vitro, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C Зразки були взяті на 45 хвилині розчинення й проаналізовані зворотнофазовою високоефективною рідинною хроматографією (ВЕРХ). Середні результати потрібного аналізу наведені у Таблиці 27.2 й порівняні з еквівалентними
- 10 даними для таблеток 10 мг OxyContin™.

Таблиця 27.2:

Результати контролю - % АФІ, вивільненого через 45 хвилин

Одержання зразка	% вивільненого оксикодону НСІ <sup>1</sup> в 45 хв.					
	ОхуСонтін™ 10 мг	Прикл 7,2 (10 мг)	Прикл 14,2 (15 мг)	Прикл 14,3 (20 мг)	Прикл 14,4 (30 мг)	Прикл 14,5 (40 мг)
- (непошкоджені таблетки)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

Крім того, Таблиця 27.3 містить допустимі межі розчинення 1 год. для кожної з досліджуваних таблеток. Це демонструє амплітуду прийнятного розчинення лікарського засобу за одну годину для всіх сполук, протестованих у цьому дослідженні. Повинно бути відмічено, що верхня прийнятна межа протягом однієї год. *in vitro* вивільнення оксикодону НСІ із 10 мг таблеток ОхуСонтін становить 49 %.

Таблиця 27.3:

Розчинення (% вивільнення) Допустимі межі	
Продукт	1 год. допустима межа
Приклад 7,2	15-35
Приклад 14,2	15-35
Приклад 14,3	15-35
Приклад 14,4	15-35
Приклад 14,5	15-35
ОхуСонтін™ 10 мг	29-49

## 10 Рівень 1 тестування

1 рівень тестування включав подрібнення у ступці з пестиком й просту екстракцію.

Рівень 1, результат подрібнення

Після подрібнення у ступці з товкачиком, *in vitro* тестування розчинення виконували в трьох екземплярах для кожного продукту, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °С, як описано вище для даних контролю. Таблетки Прикладу 7,2 не були кваліфіковано подрібнені, використовуючи ступку й товкачик й тому вивільнення АФІ не було значно збільшене у порівнянні з результатами контролю. Не зважаючи на труднощі, таблетки Прикладів 14,2-14,5 (таблетки 15, 20, 30 й 40 мг) могли бути розламані на великі куски, використовуючи ступку й товкачик, але порошок одержати неможливо. Це зменшення розміру частинок приводить до більшого вивільнення АФІ; однак, набрякання матриці таблетки при розчиненні в SGF, забезпечує захист від демпінгу дози, оскільки менше, ніж половина АФІ була вивільнена після 45 хвилин. Таблетки ОхуСонтін™ були легко зменшені до порошку, використовуючи ступку й товкачик, що приводять до вивільнення більшості АФІ. Фіг. 40 зображує подрібнені таблетки. Таблиця 27.4 містить середні результати відсотка АФІ, вивільненого після подрібнення.



Таблиця 27.4:

Результати подрібнення - % АФІ, вивільненого через 45 хв.  
Одержання зразка % вивільненого оксикодону HCl<sup>1</sup> через 45 хв.

	OxyContin™ 10 мг	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,2 (15 мг)	Прикл. 14,3 (20 мг)	Прикл. 14,4 (30 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
Подрібнені таблетки	92	20	41	44	42	43
Контроль - цілі таблетки(45 хв. вивільнення)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

Додатково, таблетки Прикладу 14.5 не могли бути подрібнені між двома ложками, що демонструє, що додаткові інструменти повинні бути використані, щоб подрібнити таблетки.

5 Навпаки, таблетки OxyContin™ були легко подрібнені між двома ложками.

Результат 1 рівня - Проста Екстракція

Таблетки Прикладу 7.2, і Прикладів 14.2-14.5 були подрібнені в ступці товчачиком й енергійно струшувалися на апараті для струшування під 10° кутом, протягом 15 хвилин у різних розчинниках при кімнатній температурі. Як попередньо вказано, таблетки Прикладу 7.2 неефективно подрібнені в ступці товчачиком, і тому екстракційна кількість не була збільшена. Таблетки Прикладів 14.2-14.5 подрібнювали, використовуючи ступку й пестик перед екстракцією. Завдяки набряканню матриці таблетки в тестових розчинниках, подрібнені таблетки залишалися резистентними до повного демпінгу дози, тоді як таблетки OxyContin™ вивільняли майже всі АФІ. Таблиця 27.5 містить середню кількість АФІ, вивільненого в кожному розчиннику.

Таблиця 27.5:

Результати простої екстракції - % АФІ, вивільненого через 15 хв.  
% вивільненого оксикодону HCl<sup>1</sup>

Подрібнені таблетки в екстракційному розчиннику	OxyContin™ (10 мг)	Прикл 7,2 (10 мг)	Прикл 14,2 (15 мг)	Прикл 14,3 (20 мг)	Прикл. 14,4 (30 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
Вода	92	8	32	30	28	51
40 % EtOH (об/об)	101	5	24	18	22	40
Оцет	102	11	28	35	41	54
Кулінарний жир	79	0	2	1	2	6
Розчин двовуглекислого натрію 0,026M	95	6	26	25	29	50
Контроль - цілі таблетки (45хв. вивільнення)	34	19	20	20	18	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

Рівень 2 тестування

Рівень 2 тестування, включав розмелювання, одержання модельованого внутрішньовенного (IV) препарату, термообробку й екстракцію.

Результати рівня 2-розмелювання

Таблетки Прикладу 7.2 і Прикладу 14.5 подрібнювали на кавомолці Cuisanart® з лезами нержавіючої сталі (модель DCG-12BC) протягом 1 хв. Енергоємність кавового млина (1 хвилина) була встановлена 10,5 kN. У трьох екземплярах, матеріальний еквівалент однієї одиниці дозування був вилучений і проаналізований тестуванням розчинення, використовуючи Апарат USP 1 (кошик) при 100 об/хв у 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при 37 °C, як описано вище для даних контролю. Після однієї хвилини таблетки Прикладу 7.2 і Прикладу 14.5 розмелювали до подібного гранулометричного складу, що приводить до вивільнення в обох таблетках приблизно половини АФІ. Таблетки OxyContin™ розмелювали в

більші частинки і одержаний порошок майже повністю вивільняв АФІ. Таблиця 27.6 містить середню кількість АФІ, вивільненого із розмелених таблеток. Як раніше згадано, розмелені таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 набрякають і желатинізуються. Цей феномен забезпечує захист від демпінгу дози. Фігура 41 зображує розмелені таблетки до і після розчинення.

5

Таблиця 27.6:

Результати розмелювання - % АФІ, вивільненого через 45 хв.

Одержання зразка	% вивільненого оксикодону HCl <sup>1</sup>		
	ОхуContin (10 мг)	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
Розмелені таблетки	93	47	52
Контроль - цілі таблетки (45 хв. вивільнення)	34	19	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

#### Відносний Коефіцієнт Розчинення In vitro

Щоб оцінити відносний коефіцієнт вивільнення АФІ, зразки розчинення були зібрані кожні п'ять хвилин від t=0 до t=40 хвилин для розмелених (кавомолка) таблеток Прикладу 7.2 і 10 подрібнених 10 мг таблеток ОхуContin™ (ступка й товкачик). Таблетка ОхуContin™ більш легко й ефективно подрібнена, використовуючи ступку й товкачик. Хоча приблизно половина АФІ вивільнена із розмелених таблеток Прикладу 7.2 більше, ніж за 45 хвилин, це є вивільненням при поступовій швидкості, що є характеристикою продукту контрольованого вивільнення. Демпінгу дози не спостерігається. Навпаки, розчинення розмелених таблеток ОхуContin™ 15 приводить до повного демпінгу дози в межах 10 хвилин. Це ілюструє фіг. 42.

#### Гранулометричний Склад Розмелених Таблеток

Розмелені таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 (кавомолка) і подрібнені 10 мг таблетки ОхуContin™ (ступка й товкачик) були проаналізовані просіюванням, щоб оцінити гранулометричний склад розмеленого матеріалу. Таблетки були просіяні 12 хвилин, використовуючи вібрацію. Використовувані сита й відповідні розміри вічка сита представлені в Таблиці 27.7. Як показав 20 гранулометричний склад на Фіг. 43, 70-80 % розмелених таблеток Прикладу 7.2 й 14.5 були більше, ніж 600 мкм. Великий розмір частинок розмеленого матеріалу ймовірно неприйнятний для вдихання. ОхуContin™ 10 мг надавав набагато менший гранулометричний склад.

Таблиця 27.7:

Розміри сита й відповідний розмір вічка сита	
Номер сита	Номер сита (мкм)
30	600
40	425
60	250
80	180
120	125
200	75
325	45

25

#### Результати рівня 2- модельований внутрішньовенний препарат

Таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 розмелювали на кавомолці (як описано вище) і висипали у ложку. 10 мг таблетки ОхуContin™ були подрібнені між двома ложками. Два мл води були додані до кожної ложки, щоб екстрагувати або розчинити продукт лікарського засобу. Розмелені 30 таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 стали в'язкими після додавання води, що приводило до малої кількості (<0,3 мл) рідини, що є здатною втягуватися в інсуліновий шприц й аналізуватися на вміст АФІ. Дуже незначна кількість АФІ була відновлена. Приблизно один мл, що містить половину АФІ, відновлювався для подрібнених 10 мг таблеток ОхуContin. Таблиця 27.8 містить результати модельованого внутрішньовенного препарату.

35

Таблиця 27.8

## Результати модельованого IV - % вивільненого АФІ

Одержання зразка	% вивільненого оксикодону HCl <sup>1</sup>		
	OxyContin™ (10 мг)	Прикл. 7,2 (10 мг]	Прикл. 14,5 I (40 мг)
Модельований IV препарат	49	1	4
Контроль - цілі таблетки (45 хв. вивільнення)	34	19	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

## Результати рівня 2-Термообробка

- Термообробка була почата в мікрохвильовій печі; однак, тестування було невдалим в незначних об'ємах води. Розмелений таблетковий матеріал Прикладу 7.2 й 14.5 не міг міститися в 10-20 мл киплячої води, тому кількість води була збільшена до 100 мл. Після 3 хвилин при великій потужності в мікрохвильовій печі на 800 ват (Модель GE JE835), залишкова рідина була проаналізована на вміст АФІ. Додатково, екстракція в малій кількості киплячої води була оцінена, додаючи 10 мл киплячої води у флакон, що містить розмелену таблетку. Флакон енергійно збовтувався протягом 15 хвилин. Як показано в Таблиці 27.9, після застосування термообробки розмелена таблетка зберегла властивості контрольованого вивільнення, які запобігали повному демпінгу дози. Мікрохвильовий експеримент не був виконаний на подрібнених таблетках OxyContin; однак, дані порівняння від експерименту киплячої води представлені.

Таблиця 27.9:

## Результати термообробки - % вивільненого АФІ

Одержання зразка	% вивільненого оксикодону HCl <sup>1</sup>		
	OxyContin (10 мг)	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
Розмелені таблетки в гарячій воді 100 мл (мікрохв. 3 хвилини)	N/A	44	52
Розмелені таблетки з гарячою водою 10 мл (15 хвилин струшування)	89	58	61
Контроль - цілі таблетки (45 хв. вивільнення)	34	19	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

## Результати рівня 2-Екстракція

- Таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 розмелювали на кавомолці (відповідно до методу, описаному вище) і потім струшували протягом 15 хвилин у різних розчинниках при кімнатній температурі. Таблетки OxyContin™ були подрібнені, використовуючи ступку й товчачик. Таблиця 27.10 містить середню кількість АФІ, вивільненого в кожному розчиннику. Розмелені таблетки залишалися резистентними до повного демпінгу дози в безлічі розчинників.

Таблиця 27,10:

## Результати екстракції - % АФІ, вивільненого через 15 хв.

Розмелені таблетки з екстракційним розчинником	% вивільненого оксикодону HCl <sup>1</sup>		
	OxyContin (10 мг)	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
100 %-ий EtOH	96	53	48
0,1N HCl	97	45	51
0,2N NaOH	16	27	17
Контроль - цілі таблетки (45 хв. вивільнення)	34	19	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці

3 рівень тестування

Рівень 3 тестування включав екстракцію протягом 60 хвилин при кімнатній температурі (КТ) і 50 °С.

5 Результати рівня 3 - удосконалена екстракція (КТ, 50 °С)

10 Таблетки Прикладу 7.2 й 14.5 розмелювали на кавомолці (відповідно до методу, описаному вище) і потім інтенсивно струшували протягом 60 хвилин у різних розчинниках при кімнатній температурі. Додатково, розмелені таблетки були екстраговані в різних розчинниках, підтримуваних при 50 °С протягом 60 хвилин, використовуючи гарячу водяну баню. Пластини для перемішування були поміщені в кожний флакон, щоб перемішати рідину. Після однієї год. екстракції розмелені таблетки зберегли деякі властивості контрольованого вивільнення, які забезпечували захист від повного демпінгу дози. Екстракція при підвищених температурах була не значно більш ефективною внаслідок збільшеної солюбільності матриці таблетки при більш високих температурах у більшості тестованих розчинників. У Таблиці 27.11, кількість, вивільнена у Прикладі 7.2 й 14.5 таблетками була порівняна з 15 хвилинами екстракції подрібнених 10 мг таблеток OxyContin™.

Таблиця 27.11:

Результати удосконаленої екстракції - % АФІ, вивільненого через 60 хв

Розмелені таблетки з екстракційним розчинником	% вивільненого оксикодону <sup>1</sup> , (КТ)			% вивільненого оксикодону <sup>1</sup> (50 °С)		
	*OxyContin (10 мг)	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)	*OxyContin 10 мг	Прикл. 7,2 (10 мг)	Прикл. 14,5 (40 мг)
40 % Етанол (об/об)	101	55	56	N/A	61	65
100 % - Етанол	96	66	61		78	67
Кулінарний жир	79	2	4		7	4
0,1N HCl	97	58	62		62	69
0,2N NaOH	16	38	35		41	17
70 % ізопропанол (об/об)	97	48	35		49	69
Ацетон	60	37	38		N/A	N/A
Метанол	92	71	82		72	61
Етилацетат	83	25	5		39	30
Етер	78	10	2		N/A	N/A
Контроль - цілі таблетки(45 хв. вивільнення)	34	19	19	34	19	19

<sup>1</sup> щодо вказаного на етикетці; \*дані подрібненого OxyContin за 15 хвилин для порівняння.

#### Приклад 28

20 У Прикладі 28 рандомізоване, відкритомічене, одноцентрове, однократнодозове, двостороннє пересічне дослідження із двома періодами, із двома обробками здорових людських суб'єктів проводилося, щоб оцінити біоеквівалентність композиції оксикодону HCl (10 мг) Прикладу 14,1 щодо комерційної композиції OxyContin® (10 мг) у стані харчування. Обробка у дослідженні була наступною:

25 Тестова обробка: 1х таблетка Прикладу 14,1 (10 мг оксикодону HCl)

Еталонна обробка: 1х таблетка 10 мг OxyContin®

При кожній обробці таблетки призначали перорально з водою 8 унцій (240 мл), як однократну дозу в стані харчування.

30 Оскільки це дослідження проводилося на здорових людських суб'єктах, опіоїдний антагоніст - гідрохлорид налтрексону застосовувався, щоб мінімізувати пов'язані з опіоїдом побічні ефекти.

Вибір суб'єктів

Скринінгові процедури були виконані, як описано для Прикладу 26.

35 Суб'єкти, які мали критерії включення, як описано для Прикладу 26, були включені у дослідження. Потенційні суб'єкти були виключені з дослідження відповідно до критеріїв виключення, як описано у Прикладі 26, за винятком того, що пункт 11 критеріїв виключення для цього дослідження відноситься до "відмови стримуватися від їжі протягом 4 годин після

призначення досліджуваних препаратів й стримуватися від кофеїну або ксантину під час кожного обмеження."

Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення були рандомізовані у дослідження. Очікувалося, що приблизно 84 суб'єкта будуть рандомізовані приблизно з 76 цільовими суб'єктами, щоб закінчити дослідження.

#### Процедури Реєстрації

Процедури реєстрації, виконані в день -1 періоду 1 й при реєстрація протягом кожного періоду, були виконані, як описано у Прикладі 26. Пре-доза (День-1, тільки період 1), лабораторні зразки (гематологія, біохімія, і аналіз сечі) були зібрані після того, як показники життєво важливих функцій й SPO<sub>2</sub> вимірювали після нічного обмеження їжі (10 годин).

Перед першим дозуванням у Періоді 1, суб'єкти були рандомізовані до наступної обробки відповідно до рандомізованого плану розподілу (RAS), як описано для Прикладу 26. Послідовність обробки для цього дослідження представлена в Таблиці 28.1.

Таблиця 28.1

	Період 1	Період 2
Послідовність	Обробки	
1	1xOxyContin® 10 мг	1x Приклад 14,1
2	1x Приклад 14,1	1x OxyContin® 10 мг

#### Процедури Дослідження

Дослідження включало два періоди дослідження, кожний з призначенням однократної дози. Був період промивання принаймні шість днів між призначеннями дози в кожний період дослідження. Під час кожного періоду суб'єкти були обмежені місцем дослідження від дня до призначення досліджуваних препаратів протягом 48 годин після призначення досліджуваних препаратів, і суб'єкти поверталися до місця дослідження для 72-годинних процедур.

У кожному періоді дослідження, після 10-годинного нічного голодування, суб'єкти вживали стандартну їжу (FDA сніданок з високим вмістом жирів) за 30 хвилин до призначення кожної композиції Прикладу 14,1 або 10 мг таблетку ОхуContin® з 240 мл води. Ніяка їжа не була дозволена протягом принаймні 4 годин після дозування.

Суб'єкти одержували таблетки налтрексону гідрохлориду 25 мг в -12, 0, і 12 годин щодо композиції Прикладу 14.1 або дозування ОхуContin®.

Суб'єкти стояли або сиділи, одержуючи їхню дозу композиції Прикладу 14.1 або ОхуContin®. Суб'єкти залишалися у вертикальному положенні мінімум 4 години.

Голодування не було потрібно для недозованих днів дослідження.

Протягом дослідження були зареєстровані побічні ефекти й супутнє лікування, і показники життєво важливих функцій (включаючи кров'яний тиск, температуру тіла, частоту пульсу, і частоту дихання) і SPO<sub>2</sub> підлягали моніторингу.

Зразки крові для визначення плазменних концентрацій оксикодону були отримані для кожного суб'єкта в переддозі й на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 годин постдозі протягом кожного періоду.

Для кожного зразка 6 мл венозної крові були взяті через постійний катетер та/або пряму венопункцію в пробірки, що містять антикоагулянт K<sub>2</sub>EDTA. Плазменні концентрації оксикодону були визначені кількісно рідинною хроматографією разом з маспектронетрією.

Процедури завершення дослідження були виконані, як описано у Прикладі 26.

Результати цього дослідження показані у Таблиці 28.2.

Таблиця 28.2:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: біодоступність композиції прикладу 14.1 відносно 10 мг OxyContin® у стані харчування (популяція: повний аналіз)

Параметр	Значення найменших квадратів <sup>a</sup>				Тест/Еталон <sup>c</sup>	90 % Довірчий інтервал <sup>d</sup>
	N	(Тест) <sup>b</sup>	N	(Еталон) <sup>b</sup>		
C <sub>max</sub> (нг/мл)	79	13,9	81	13,3	105	(101,06; 108,51)
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	79	138	81	145	95,7	(93,85; 97,68)
AUC <sub>inf</sub> (нг*год/мл)	79	139	81	146	95,6	(93,73; 97,53)

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів, отримані від ANOVA. Натуральні log (ln) обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини.

<sup>b</sup>Тест = Таблетка Прикладу 14.1; Еталон = таблетка 10 мг OxyContin®.

<sup>c</sup>Співвідношення значень параметрів для ln-трансформованих показників (виражений як відсоток). Ln-трансформоване співвідношення, трансформоване назад до лінійної шкали.

<sup>d</sup>90 % довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). Ln-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

Результати показують, що таблетки Прикладу 14.1 є біоеквівалентними 10 мг таблеткам OxyContin® у стані харчування.

#### 5 Приклад 29

У Прикладі 29, рандомізоване, відкритомічене, одноцентрове, однократнодозове, двостороннє пересічне дослідження із двома періодами, із двома обробками здорових людських суб'єктів проводилося, щоб оцінити біоеквівалентність композиції Прикладу 14,1 оксикодону HCl (10 мг) щодо комерційної композиції OxyContin® (10 мг) у стані натщесерце.

10 Обробка у дослідженні була наступною.

Тестова обробка: 1x Таблетка Прикладу 14.1 (10 мг оксикодону HCl)

Еталонна обробка: 1x таблетка 10 мг OxyContin®

При кожній обробці таблетки призначали перорально з водою 8 унцій (240 мл), як однократну дозу у стані натщесерце.

15 Оскільки це дослідження проводилося на здорових людських суб'єктах, опіоїдний антагоніст гідрохлорид налтрексону застосовувався, щоб мінімізувати пов'язані з опіоїдом побічні ефекти.

Вибір суб'єктів

Скринінгові процедури, були виконані, як описано для Прикладу 26.

20 Суб'єкти, які мали критерії включення, як описано для Прикладу 26, були включені у дослідження. Потенційні суб'єкти були виключені з дослідження відповідно до критеріїв виключення, як описано у Прикладі 26.

Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення були рандомізовані у дослідження. Очікувалося, що приблизно 84 суб'єкта будуть рандомізовані, приблизно з 76 цільовими суб'єктами, щоб закінчити дослідження.

25 Процедури Реєстрації

Процедури реєстрації, виконані в день -1 періоду 1 й при реєстрації протягом кожного періоду, були виконані, як описано у Прикладі 26. Лабораторні зразки переддози (День-1, тільки період 1) (гематологія, біохімія, і аналіз сечі) були зібрані після того, як показники життєво важливих функцій й SPO<sub>2</sub> вимірювали після нічного обмеження їжі (10 годин).

30 Перед першим дозуванням у Періоді 1, суб'єкти були рандомізовані до наступної обробки відповідно до рандомізованого плану розподілу (RAS), як описано для Прикладу 26. Послідовність обробки для цього дослідження представлена в Таблиці 29.1.

Таблиця 29.1

Послідовність	Період 1	Період 2
	Обробки	
1	1x OxyContin® 10 мг	1x Приклад 14,1
2	1x Приклад 14,1	1x OxyContin® 10 мг

35 Процедури Дослідження

Дослідження включало два періоди дослідження, кожний з призначенням однократної дози. Був період промивання принаймні шість днів між призначеннями дози в кожний період дослідження. Під час кожного періоду суб'єкти були обмежені місцем дослідження від дня до призначення досліджуваних препаратів, протягом 48 годин після призначення досліджуваних препаратів, і суб'єкти поверталися до місця дослідження для 72-годинних процедур.

У кожному періоді дослідження суб'єктам призначали композицію Прикладу 14.1 або 10 мг таблетки ОхуContin® з 240 мл води, після 10-годинного нічного голодування. Суб'єкти продовжували голодувати протягом принаймні 4 годин після дозування.

Суб'єкти одержували таблетки налтрексону гідрохлориду 25 мг в - 12, 0, і 12 годин щодо композиції Прикладу 14,1 або дозування ОхуContin®.

Суб'єкти стояли або сиділи, одержуючи їхню дозу композиції Прикладу 14.1 або ОхуContin®. Суб'єкти залишалися у вертикальному положенні мінімум 4 години.

Клінічному лабораторному збору зразків (День-1) передував голод (тобто принаймні 10 годин) (не включаючи воду). Голодування не було потрібно для недозованих днів дослідження.

Протягом дослідження були зареєстровані побічні ефекти й супутне лікування, і показники життєво важливих функцій (включаючи кров'яний тиск, температуру тіла, частоту пульсу, і частоту дихання) і SPO<sub>2</sub> підлягали моніторингу.

Зразки крові для визначення плазменних концентрацій оксикодону були отримані для кожного суб'єкта в переддозі й на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 годин постдозі протягом кожного періоду.

Для кожного зразка 6 мл венозної крові були взяті через постійний катетер та/або пряму венепункцію в пробірки, що містять антикоагулянт K<sub>2</sub>EDTA. Плазменні концентрації оксикодону були визначені кількісно рідинною хроматографією разом з мас-спектрометрією.

Процедури завершення дослідження були виконані, як описано у Прикладі 26.

Результати цього дослідження показані у Таблиці 29.2.

Таблиця 29.2:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: біодоступність композиції Прикладу 14,1 відносно 10 мг ОхуContin® у стані натщесерце (популяція: повний аналіз)

Параметр	Значення найменших квадратів <sup>a</sup>				Тест/Еталон <sup>c</sup>	90 %Довірчий інтервал <sup>d</sup>
	N	(Тест) <sup>b</sup>	N	(Еталон) <sup>b</sup>		
C <sub>max</sub> (НГ/МЛ)	81	9,36	81	9,15	102	(99,35, 105,42)
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	81	107	81	109	98,3	(95,20, 101,48)
AUC <sub>inf</sub> (нг*год/мл)	81	108	81	110	98,0	(94,94, 101,19)

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів отримані від ANOVA. Натуральні log (ln), обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини.

<sup>b</sup>Тест = Таблетка Прикладу 14.1; Еталон = таблетка 10 мг ОхуContin®.

<sup>c</sup>Співвідношення значень параметрів для Ln-трансформованих показників (виражений як відсоток). Ln-трансформоване співвідношення, трансформоване назад до лінійної шкали.

<sup>d</sup>90 % довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). Ln-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

Результати показують, що Таблетки Прикладу 14.1 є біоеквівалентними 10 мг таблеткам ОхуContin® у стані натщесерце.

Приклад 30

У Прикладі 30, рандомізоване, відкритомічене, одноцентрове, однократнодозове, двостороннє пересічне дослідження із двома періодами, із двома обробками здорових людських суб'єктів проводилося, щоб оцінити біоеквівалентність композиції оксикодону HCl Прикладу 14,5 (40 мг) щодо комерційної композиції ОхуContin® (40 мг) у стані харчування.

Обробка у дослідженні була наступною.

Тестова обробка: 1х таблетка Прикладу 14,5 (40 мг оксикодону HCl)

Еталонна обробка: 1х таблетка 40 мг ОхуContin®

При кожній обробці таблетки призначали перорально з водою 8 унцій (240 мл), як однократну дозу в стані харчування.

Оскільки це дослідження проводилося на здорових людських суб'єктах, опіоїдний антагоніст гідрохлорид налтрексону застосовувався, щоб мінімізувати пов'язані з опіоїдом побічні ефекти. Вибір суб'єктів

Скринінгові процедури, були виконані, як описано для Прикладу 26.

Суб'єкти, які мали критерії включення, як описано для Прикладу 26, були включені у дослідження. Потенційні суб'єкти були виключені з дослідження відповідно до критеріїв виключення, як описано у Прикладі 26 за винятком того, що пункт 11 із критеріїв виключення для цього дослідження відноситься до "відмови стримуватися від їжі протягом 4 годин після призначення досліджуваних препаратів й стримування від кофеїну або ксантину під час кожного обмеження."

Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення були рандомізовані у дослідження. Очікувалося, що приблизно 84 суб'єкта будуть рандомізовані приблизно з 76 цільовими суб'єктами, щоб закінчити дослідження.

Процедури Реєстрації

Процедури реєстрації, виконані в день -1 періоду 1 й при реєстрації протягом кожного періоду були виконані, як описано у Прикладі 26. Лабораторні зразки пре-дози (День-1, тільки період 1) (гематологія, біохімія, і аналіз сечі) були зібрані після того, як показники життєво важливих функцій й SPO<sub>2</sub> вимірювали після голодування мінімум 4 годин.

Перед першим дозуванням у Періоді 1, суб'єкти були рандомізовані до наступної обробки відповідно до рандомізованого плану розподілу (RAS), як описано для Прикладу 26. Послідовність обробки для цього дослідження представлена в Таблиці 30.1.

Таблиця 30.1

	Період 1	Період 2
Послідовність	Обробки	
1	1x OxyContin®40 мг	1x Приклад 14,5
2	1x Приклад 14,5	1x OxyContin®40 мг

Процедури Дослідження

Дослідження включало два періоди дослідження, кожний з призначенням однократної дози. Був період промивання принаймні шість днів між призначеннями дози в кожний період дослідження. Під час кожного періоду суб'єкти були обмежені місцем дослідження від дня до призначення досліджуваних препаратів, протягом 48 годин після призначення досліджуваних препаратів, і суб'єкти поверталися до місця дослідження для 72-годинних процедур.

У кожному періоді дослідження, після 10 - годинного нічного голодування, суб'єкти вживали стандартну їжу (FDA сніданок з високим вмістом жирів) за 30 хвилин до призначення композиції Прикладу 14,5 або 40 мг таблеток OxyContin® з 240 мл води. Ніяка їжа не була дозволена протягом принаймні 4 годин після дозування.

Суб'єкти одержували таблетки налтрексону гідрохлориду 50 мг в - 12, 0, 12, 24, і 36 годин щодо Композиції Прикладу 14.5 або дозування OxyContin®.

Суб'єкти стояли або сиділи, одержуючи їхню дозу композиції Прикладу 14.5 або OxyContin®. Суб'єкти залишалися у вертикальному положенні мінімум 4 години.

Голодування не було потрібно для недозованих днів дослідження.

Протягом дослідження були зареєстровані побічні ефекти й супутне лікування, і показники життєво важливих функцій (включаючи кров'яний тиск, температуру тіла, частоту пульсу, і частоту дихання) і SPO<sub>2</sub> підлягали моніторингу.

Зразки крові для визначення плазменних концентрацій оксикодону були отримані для кожного суб'єкта в переддозі й на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 годин постдозі протягом кожного періоду.

Для кожного зразка 6 мл венозної крові були взяті через постійний катетер та/або пряму венепункцію в пробірки, що містять антикоагулянт K<sub>2</sub>EDTA. Плазменні концентрації оксикодону були визначені кількісно рідинною хроматографією разом з мас -спектрометрією.

Процедури завершення дослідження були виконані, як описано у Прикладі 26.

Результати цього дослідження показані у Таблиці 30.2.



Таблиця 30.2:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: біодоступність композиції прикладу 14,5 відносно 40 мг OxyContin® у стані харчування (популяція: повний аналіз)

Параметр	значення квадратів <sup>a</sup>		найменших		Тест/ Еталон <sup>c</sup>	90 %Довірчий інтервал <sup>d</sup>
	N	(Тест) <sup>b</sup>	N	(Еталон) <sup>b</sup>		
C <sub>max</sub> (НГ/МЛ)	76	59,8	80	59,9	99,9	(95,40, 104,52)
AUC <sub>t</sub> (нг*год/мл)	76	514	80	556	92,5	(90,01,94,99)
AUC <sub>inf</sub> (нг*год/мл)	76	516	80	558	92,4	(90,00, 94,96)

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів отримані від ANOVA. Натуральні log (ln), обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини.

<sup>b</sup>Тест = таблетка Прикладу 14,5 ; Еталон = таблетка 40 мг OxyContin®.

<sup>c</sup>Співвідношення значень параметрів для Ln-трансформованих показників (виражений як відсоток). Ln-трансформоване співвідношення, трансформоване назад до лінійної шкали.

<sup>d</sup>90 % довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). Ln-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

Результати показують, що таблетки Прикладу 14.5 є біоеквівалентними щодо 40 мг таблеток OxyContin® у стані харчування.

#### 5 Приклад 31

У Прикладі 31 рандомізоване, відкритомічене, одноцентрове, однократнодозове, двостороннє пересічне дослідження із двома періодами, із двома обробками здорових людських суб'єктів проводилося, щоб оцінити біоеквівалентність композиції оксикодону HCl Прикладу 14.5 (40 мг) щодо комерційної композиції OxyContin® (40 мг) у стані натщесерце.

10 Обробка у дослідженні була наступною.

Тестова обробка: 1х таблетка Прикладу 14,5 (40 мг оксикодону HCl)

Еталонна обробка: 1х таблетка 40 мг OxyContin®

При кожній обробці таблетки призначали перорально з водою 8 унцій (240 мл), як однократну дозу у стані натщесерце.

15 Оскільки це дослідження проводилося на здорових людських суб'єктах, опіоїдний антагоніст гідрохлорид налтрексону застосовувався, щоб мінімізувати пов'язані з опіоїдом побічні ефекти.

Вибір суб'єктів

Скринінгові процедури були виконані, як описано для Прикладу 26.

20 Суб'єкти, які мали критерії включення, як описано для Прикладу 26, були включені у дослідження. Потенційні суб'єкти були виключені з дослідження відповідно до критеріїв виключення, як описано у Прикладі 26.

Суб'єкти, що відповідають всім критеріям включення й жодному із критеріїв виключення були рандомізовані у дослідження. Очікувалося, що приблизно 84 суб'єкта будуть рандомізовані, приблизно з 76 цільовими суб'єктами, щоб закінчити дослідження.

25 Процедури Реєстрації

Процедури реєстрації, виконані в день -1 періоду 1 й при реєстрації протягом кожного періоду були виконані, як описано у Прикладі 26. Лабораторні зразки пре-дозы (День-1, тільки період 1) (гематологія, біохімія, і аналіз сечі) були зібрані після того, як показники життєво важливих функцій й SPO<sub>2</sub> вимірювали після голодування мінімум 4 годин.

30 Перед першим дозуванням у Періоді 1, суб'єкти були рандомізовані до наступної обробки відповідно до рандомізованого плану розподілу (RAS), як описано для Прикладу 26. Послідовність обробки для цього дослідження представлена в Таблиці 31.1.

Таблиця 31.1

Послідовність	Період 1	Період 2
	Обробки	
1	1х OxyContin® 40 мг	1х Приклад 14,5
2	1х Приклад 14,5	1х OxyContin® 40 мг

35 Процедури Дослідження.

Дослідження включало два періоди дослідження, кожний з призначенням однократної дози. Був період промивання принаймні шість днів між призначеннями дози в кожний період дослідження. Під час кожного періоду суб'єкти були обмежені місцем дослідження від дня до призначення досліджуваних препаратів, протягом 48 годин після призначення досліджуваних препаратів, і суб'єкти поверталися до місця дослідження для 72-годинних процедур.

У кожному періоді дослідження суб'єктам призначали композицію Прикладу 14.5 або 40 мг таблетки ОхуContin® з 240 мл води, після 10-годинного нічного голодування. Суб'єкти продовжували голодувати протягом принаймні 4 годин після дозування.

Суб'єкти одержували таблетки налтрексону гідрохлориду 50 мг в -12, 0, 12, 24, і 36 годин щодо композиції Прикладу 14.5 або дозування ОхуContin®.

Суб'єкти стояли або сиділи, одержуючи їхню дозу композиції Прикладу 14.5 або ОхуContin®. Суб'єкти залишалися у вертикальному положенні мінімум 4 години.

Голодування не було потрібно для недозованих днів дослідження.

Протягом дослідження були зареєстровані побічні ефекти й супутнє лікування, і показники життєво важливих функцій (включаючи кров'яний тиск, температуру тіла, частоту пульсу, і частоту дихання) і  $\text{SpO}_2$  підлягали моніторингу.

Зразки крові для визначення плазменних концентрацій оксикодону були отримані для кожного суб'єкта в переддозі й на 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 28, 32, 36, 48, 72 годин постдозі протягом кожного періоду.

Для кожного зразка 6 мл венозної крові були взяті через постійний катетер та/або пряму венепункцію в пробірки, що містять антикоагулянт  $\text{K}_2\text{EDTA}$ . Плазменні концентрації оксикодону були визначені кількісно рідинною хроматографією разом з мас - спектрометрією.

Процедури завершення дослідження були виконані, як описано у Прикладі 26. Результати цього дослідження показані у Таблиці 31.2.

Таблиця 31.2:

Статистичні результати фармакокінетичних параметрів оксикодону: біодоступність композиції прикладу 14,5 відносно 40 мг ОхуContin® у стані натщесерце (популяція: повний аналіз)

Параметр	Значення найменших квадратів <sup>a</sup>				Тест/Еталон <sup>c</sup>	90 %Довірчий інтервал <sup>d</sup>
	N	(Тест) <sup>b</sup>	N	(Еталон) <sup>b</sup>		
$C_{\max}$ (нг/мл)	85	46,1	83	47,7	96,6	(92,80, 100,56)
$AUC_t$ (нг*год/мл)	85	442	83	463	95,5	(92,93, 98,18)
$AUC_{\text{inf}}$ (нг*год/мл)	85	444	82	468	94,8	(92,42, 97,24)

<sup>a</sup>Значення найменших квадратів отримані від ANOVA. Натуральні  $\log$  (ln), обчислені, трансформуючи значення ln назад до лінійної шкали, тобто, середні геометричні величини.

<sup>b</sup> Тест = таблетка Прикладу 14.5; Еталон = таблетка 40 мг ОхуContin®.

<sup>c</sup> Співвідношення значень параметрів для Ln-трансформованих показників (виражений як відсоток). Ln-трансформоване співвідношення, трансформоване назад до лінійної шкали.

<sup>d</sup>90 % довірчий інтервал для співвідношення значень параметрів (виражений як відсоток). Ln-трансформовані довірчі межі, трансформовані назад до лінійної шкали.

Результати показують, що таблетки Прикладу 14.5 є біоеквівалентними щодо 40 мг таблеток ОхуContin® у стані натщесерце.

Даний винахід не повинен бути обмежений конкретними варіантами реалізації, розкритими в Прикладах, які призначені як ілюстрації декількох аспектів винаходу й будь-яких варіантів реалізації, які є функціонально еквівалентними у рамках цього винаходу. Дійсно, різні модифікації винаходу на додаток до показаних й описаних тут, стануть очевидними для фахівців у даній галузі й призначені, щоб бути в рамках доданої формули винаходу.

Чисельні посилання були процитовані, всі розкриття яких включені тут посиланням для всіх цілей.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення, що включає матричну композицію пролонгованого вивільнення, де матрична композиція пролонгованого вивільнення містить композицію, що включає принаймні:

- (1) принаймні один поліетиленоксид, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000; і
- (2) принаймні один активний агент, що вибирають з опіюїдних анальгетиків, де опіюїдним анальгетиком є оксикодону гідрохлорид і дозована форма містить від 5 мг до 500 мг оксикодону гідрохлориду; і
- де композиція включає принаймні приблизно 80 мас. % поліетиленоксиду, що має базуючись на реологічних вимірюваннях, приблизну молекулярну масу принаймні 1000000.
2. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 1, де опіюїдним анальгетиком є оксикодону гідрохлорид і композиція включає більше ніж 5 мас. % оксикодону гідрохлориду.
3. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 1, де композиція включає 10 мг оксикодону гідрохлориду і принаймні приблизно 85 мас. % поліетиленоксиду.
4. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 1, де композиція включає 15 мг або 20 мг оксикодону гідрохлориду.
5. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-4, де густина матричної композиції пролонгованого вивільнення дорівнює або менше ніж приблизно  $1,20 \text{ г/см}^3$ , переважно дорівнює або менше ніж приблизно  $1,19 \text{ г/см}^3$ .
6. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-5, де матрична композиція пролонгованого вивільнення, після зберігання при  $25^\circ\text{C}$  і 60 % відносній вологості (BB) протягом принаймні 1 місяця, забезпечує швидкість розчинення, яка вимірюється на апараті USP 1 (кошик) при 100 об./хв. в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при  $37^\circ\text{C}$ , що характеризується кількістю відсотка активного агента, вивільненого за 1, 4 і 12 годин розчинення, що відхиляється не більше ніж приблизно на 15 % пунктів від відповідної *in vitro* швидкості розчинення еталонної композиції до зберігання.
7. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 6, де матричну композицію пролонгованого вивільнення зберігають при  $40^\circ\text{C}$  і 75 % відносній вологості (BB).
8. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-5, де матрична композиція пролонгованого вивільнення, після зберігання при  $25^\circ\text{C}$  і 60 % відносній вологості (BB) протягом принаймні 1 місяця, містить кількість принаймні одного активного агента в мас. % щодо вказаного на етикетці активного агента матричної композиції пролонгованого вивільнення, що відхиляється не більше ніж приблизно на 10 % пунктів від відповідної кількості активного агента в мас. % щодо вказаного на етикетці активного агента матричної композиції пролонгованого вивільнення еталонної композиції до зберігання.
9. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 8, де матричну композицію пролонгованого вивільнення зберігають при  $40^\circ\text{C}$  і 75 % відносній вологості (BB).
10. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-5, де дозована форма забезпечує швидкість розчинення, виміряну на апараті USP 1 (кошик) при 100 об./хв. в 900 мл модельованого шлункового соку без ферментів (SGF) при  $37^\circ\text{C}$ , між 12,5 і 55 мас. % активного агента, вивільненого після 1 год., між 25 і 65 мас. % активного агента, вивільненого після 2 годин, між 45 і 85 мас. % активного агента, вивільненого після 4 годин і між 55 і 95 мас. % активного агента, вивільненого після 6 годин.
11. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-5, де активним агентом є оксикодону гідрохлорид і де дозована форма при тестуванні в порівняльному клінічному дослідженні є біоеквівалентною комерційному продукту OxyContin™.
12. Тверда пероральна фармацевтична дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-5, де активним агентом є оксикодону гідрохлорид і де дозована форма, що містить 10 мг оксикодону гідрохлориду при тестуванні в порівняльному клінічному дослідженні є біоеквівалентною еталонній таблетці, що містить 10 мг оксикодону гідрохлориду в матричній композиції, і містить:
- а) гідрохлорид оксикодону: 10,0 мг/таблетку,
  - б) лактозу (висушену розпиленням): 69,25 мг/таблетку,
  - в) Повідон: 5,0 мг/таблетку,
  - г) Eudragit® RS 30D (твердий): 10,0 мг/таблетку,
  - д) Triacetin®: 2,0 мг/таблетку,
  - е) стеариловий спирт: 25,0 мг/таблетку,

g) тальк: 2,5 мг/таблетку,

h) стеарат магнію: 1,25 мг/таблетку;

i, де еталонна таблетка виготовлена використовуючи наступні стадії:

1) Eudragit® RS 30D і Triacetin® комбінували, пропускаючи через сито 60 меш, і змішували ножовим міксером приблизно 5 хвилин або до утворення однорідної дисперсії,

2) оксикодону HCl, лактозу і повідон поміщали в камеру гранулятора/сушарки псевдозрідженого шару (FBD), і суспензію розпилювали на порошок у псевдозрідженому шарі,

3) після розпилення гранулят пропускали через #12 сито, якщо необхідно зменшити грудкування,

4) сухий гранулят поміщали в міксер,

5) тим часом, необхідну кількість стеарилового спирту розплавляли при температурі приблизно 70 °C,

6) розплавлений стеариловий спирт вводили у гранулят перемішуванням,

7) вощений гранулят переносили до гранулятора/сушарки псевдозрідженого шару або контейнерів і дозволяли охолотитись до кімнатної температури або нижче,

8) охолоджений гранулят потім пропускали через #12 сито,

9) вощений гранулят поміщали в міксер/блендер і змащували необхідною кількістю тальку і стеарату магнію приблизно протягом 3 хвилин,

10) гранулят пресували у таблетки по 125 мг на відповідній таблетувальній машині.

13. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-12, де дозована форма містить 5 мг, 7,5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 30 мг, 40 мг, 45 мг, 60 мг, 80 мг, 90 мг, 120 мг або 160 мг оксикодону гідрохлориду.

14. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-13, де опіоїдним анальгетиком є оксикодону гідрохлорид, що має рівень 14-гідрокси Кодеїну менше ніж приблизно 25 млн. ч., переважно менше ніж приблизно 15 млн. ч., менше ніж приблизно 10 млн. ч., або менше ніж приблизно 5 млн. ч.

15. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-14, що є у формі таблеток, одержаних безпосереднім пресуванням композиції і отвердженням, піддаючи згадувані таблетки температурі принаймні приблизно 60 °C або принаймні приблизно 62 °C протягом інтервалу часу принаймні приблизно 1 хв., переважно принаймні приблизно 5 хвилин або принаймні приблизно 15 хвилин.

16. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-15, що перебуває у формі таблетки, яка є покритою шаром порошку поліетиленоксиду, з утворенням таблетки, яка має ядро і шар поліетиленоксиду, що оточує ядро таблетки.

17. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-15, що перебуває у формі бі- або мультишарової таблетки, де один із шарів містить композицію пролонгованого вивільнення і один з інших шарів містить композицію швидкого вивільнення.

18. Дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 17, де композиція пролонгованого вивільнення і композиція швидкого вивільнення містить ті ж самі або різні активні агенти.

19. Дозована форма пролонгованого вивільнення за пунктом 17, де композиція пролонгованого вивільнення включає опіоїдний анальгетик і композиція швидкого вивільнення включає неопіоїдний анальгетик.

20. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-19, що є у формі фармацевтичної таблетки, що має силу розтріскування принаймні 110 N, переважно 120 N, більш переважно 130 N, і навіть більш переважно 140 N, коли піддається тесту на вдавлювання.

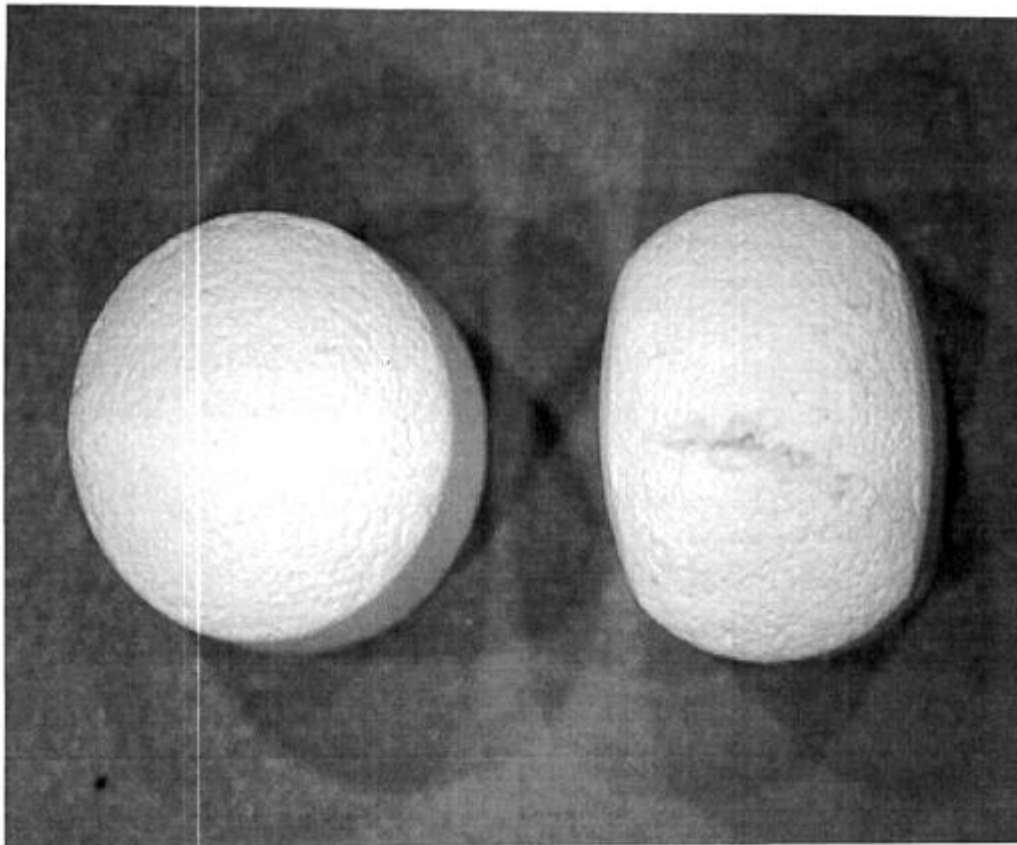
21. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-20, що є у формі фармацевтичної таблетки, що має глибину розкриття тріщини принаймні 1,0 мм, переважно 1,2 мм, більш переважно 1,4 мм і навіть більш переважно 1,6 мм, коли піддається тесту на вдавлювання.

22. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-21, що є у формі фармацевтичної таблетки, що здатна витримувати навантаження принаймні 0,06 Дж без розтріскування.

23. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 1-22, що є у формі фармацевтичної таблетки, що має (a) силу розтріскування принаймні 110 N, переважно 120 N, більш переважно 130 N, і навіть більш переважно 140 N, коли піддається тесту на вдавлювання; (b) має глибину розкриття тріщини принаймні 1,0 мм, переважно 1,2 мм, більш переважно 1,4 мм і навіть більш переважно 1,6 мм, коли піддається тесту на вдавлювання; і (c) здатна витримувати навантаження принаймні 0,06 Дж без розтріскування.

24. Дозована форма пролонгованого вивільнення за будь-яким з пунктів 20-23, що має густину менше ніж приблизно 1,20 г/см<sup>3</sup>, переважно менше ніж приблизно 1,19 г/см<sup>3</sup>.

25. Застосування дозованої форми за будь-яким з пунктів 1-24, для виготовлення медикаменту для лікування болю, де дозована форма містить оксикодону гідрохлорид.
26. Застосування високомолекулярного поліетиленоксиду, що має, базуючись на реологічних вимірюваннях, молекулярну масу принаймні 1000000, як матеріалу, що утворює матрицю, у виробництві твердої пероральної дозованої форми пролонгованого вивільнення, що містить активний агент, вибраний з опіоїдів, для надання пероральній твердій дозованій формі пролонгованого вивільнення резистентності щодо спиртової екстракції.



Фіг. 1

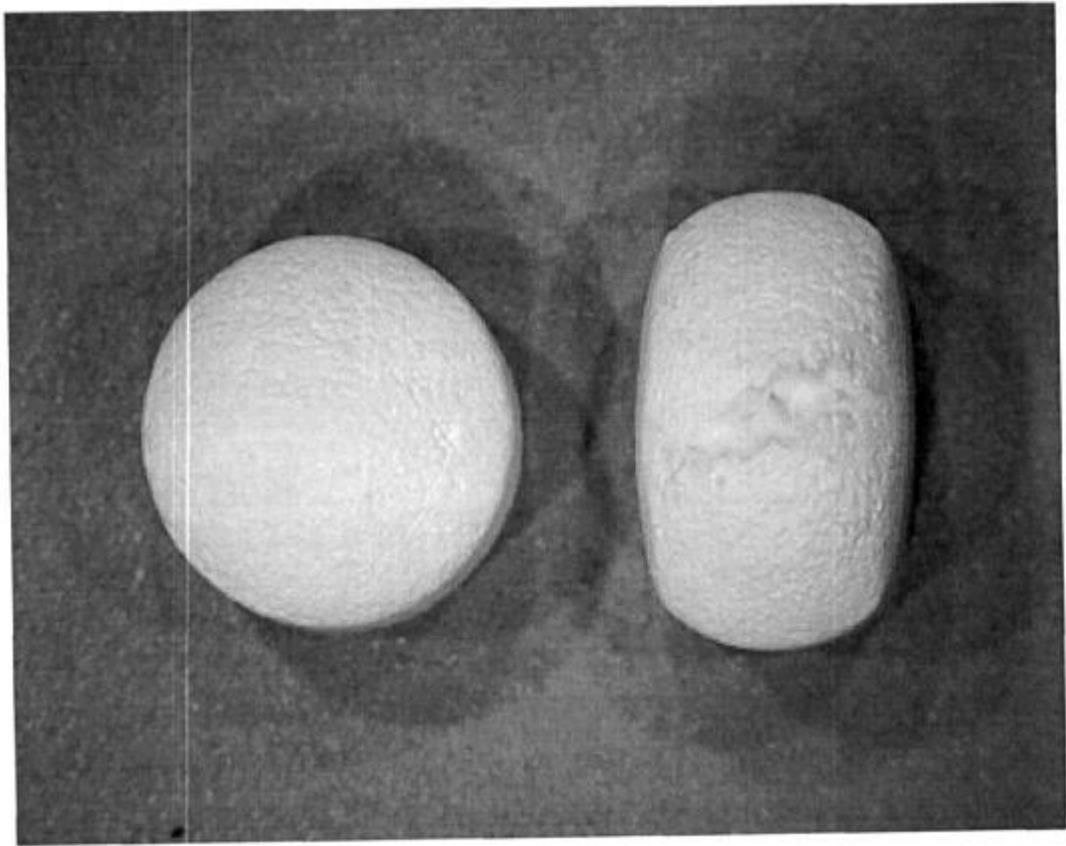
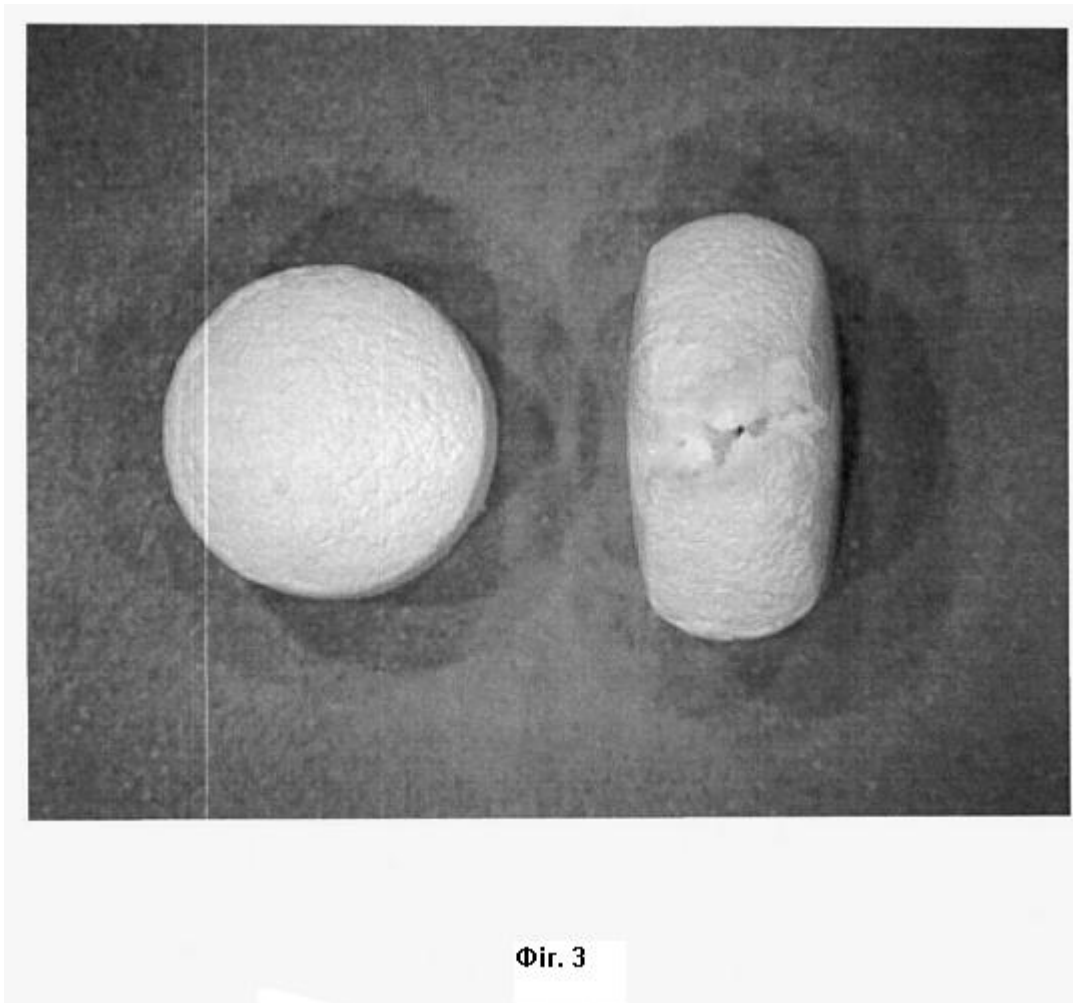


Fig. 2



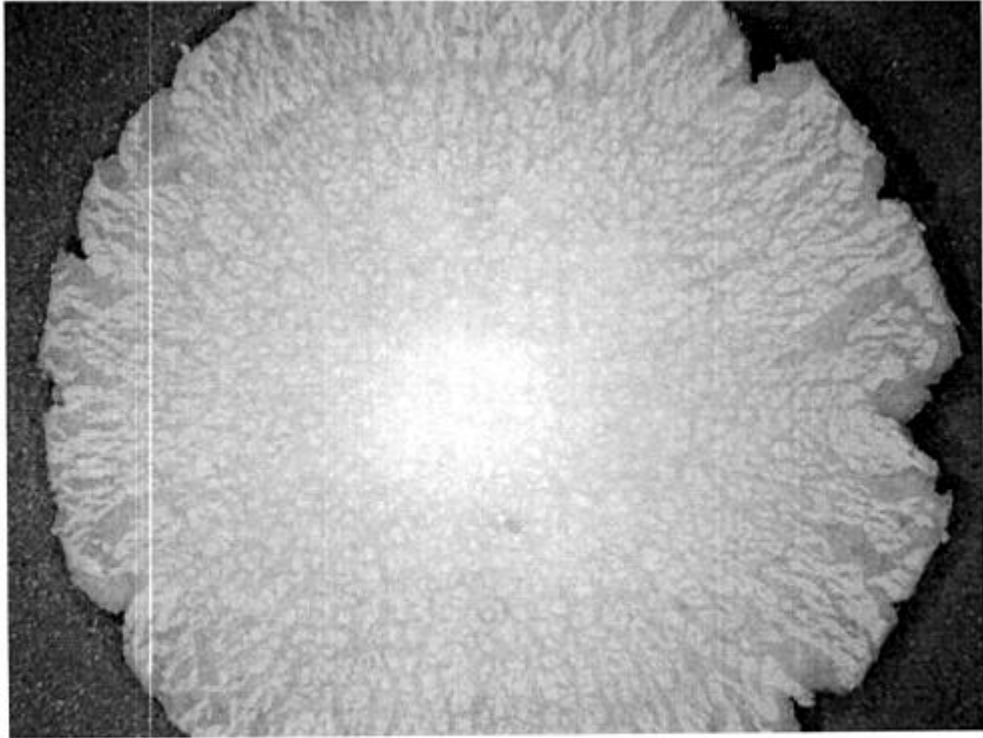


Fig. 4



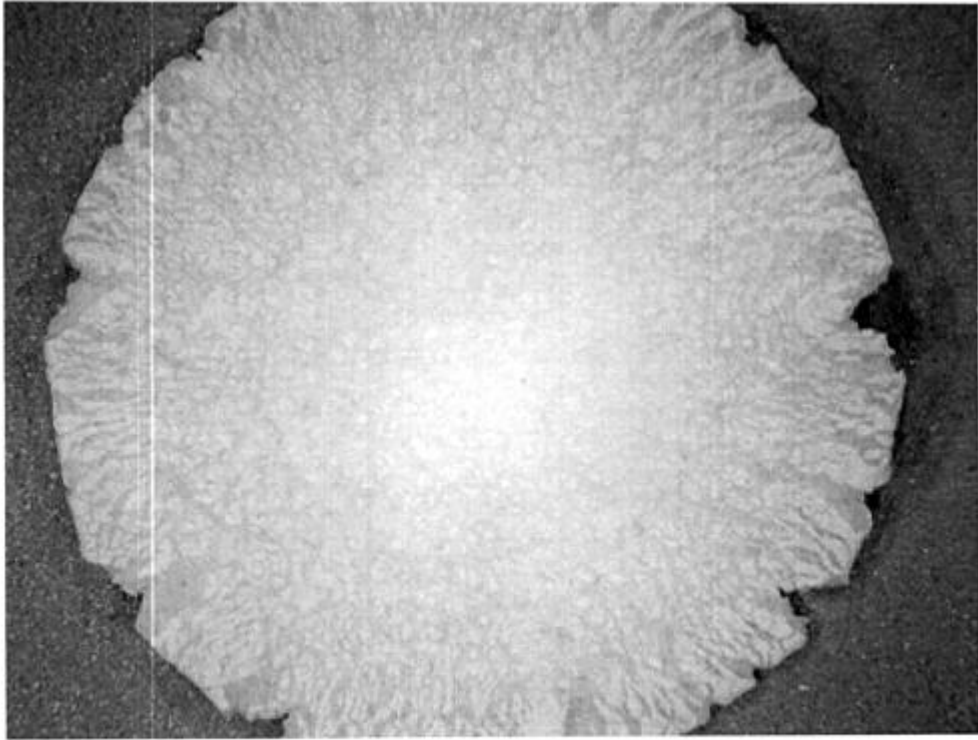


Fig. 5

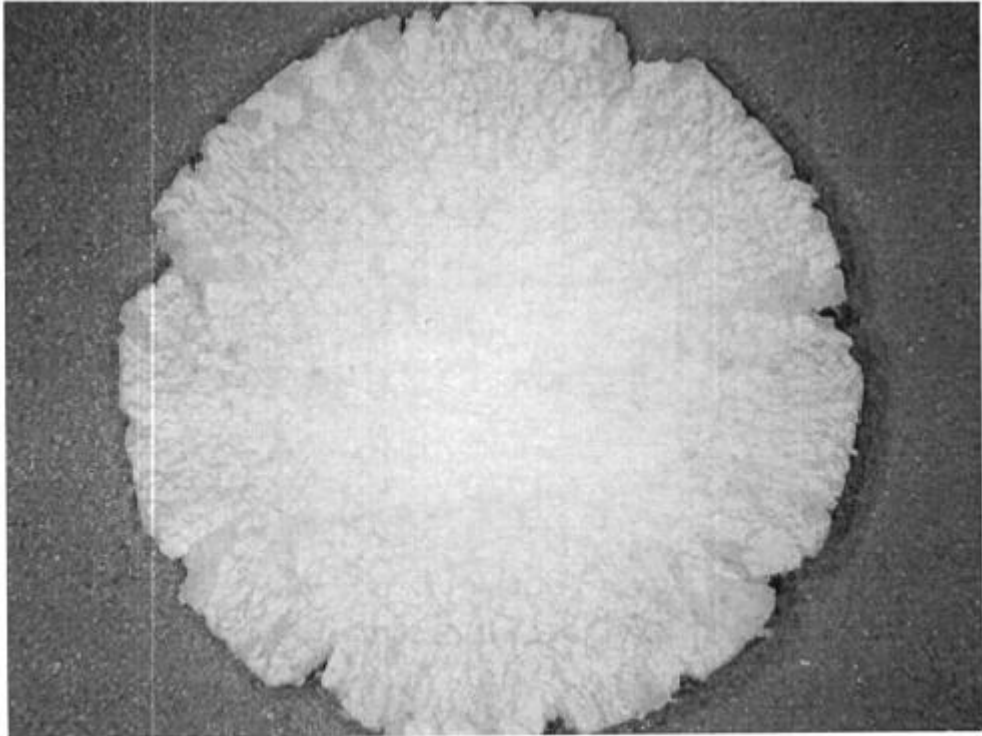
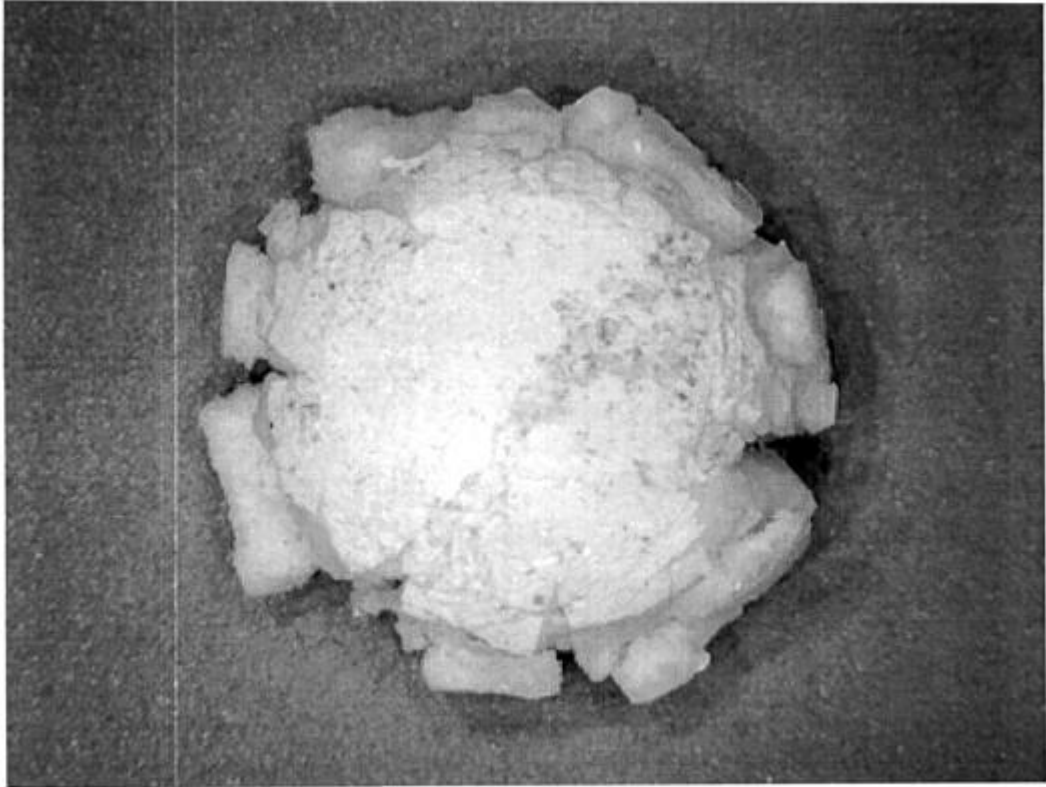
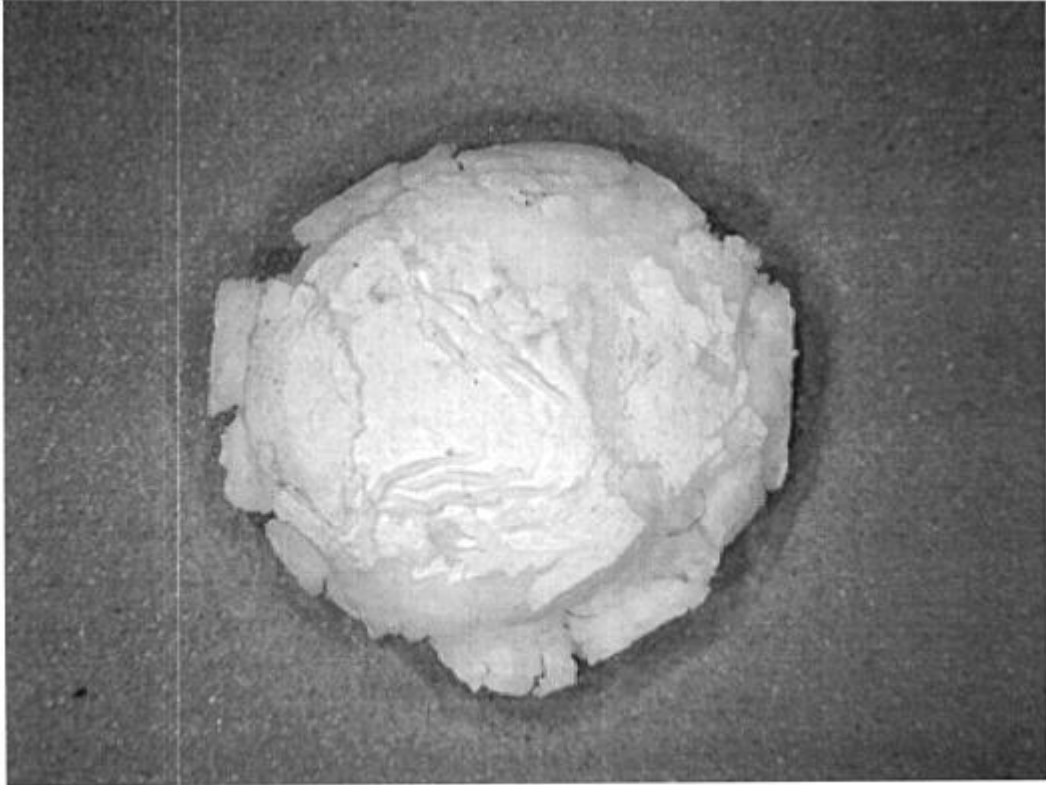


Fig. 6



**Fig. 7**



**Fig. 8**

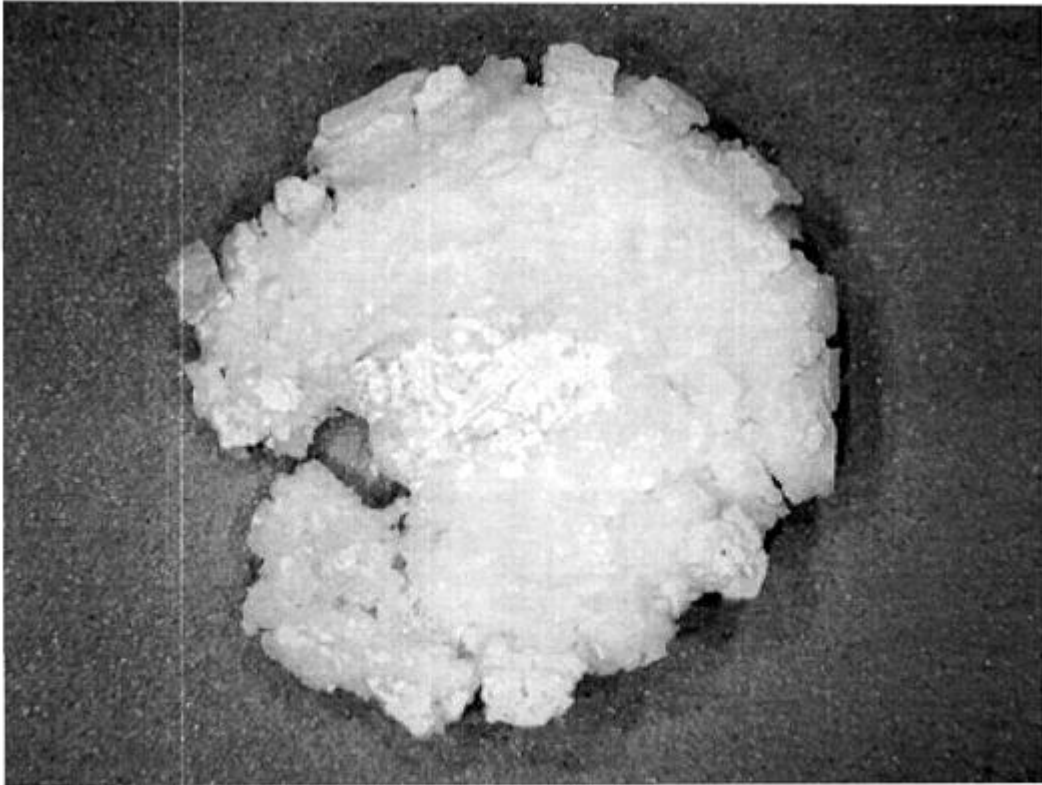


Fig. 9

Отвердіння у Прикладі 13.1  
Температурний профіль

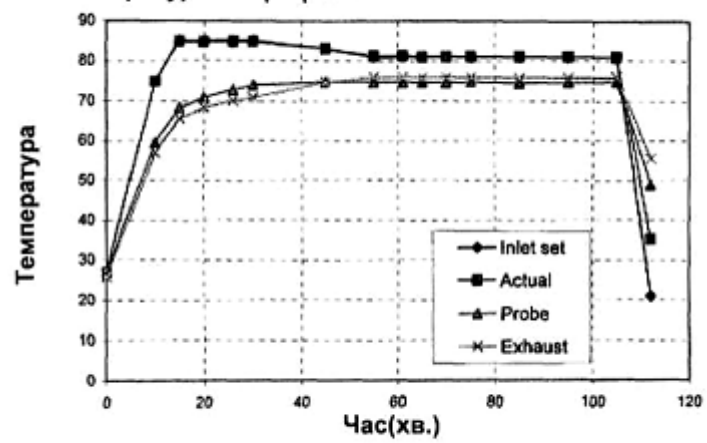


Fig. 10

Отвердіння у Прикладі 13.2  
Температурний профіль

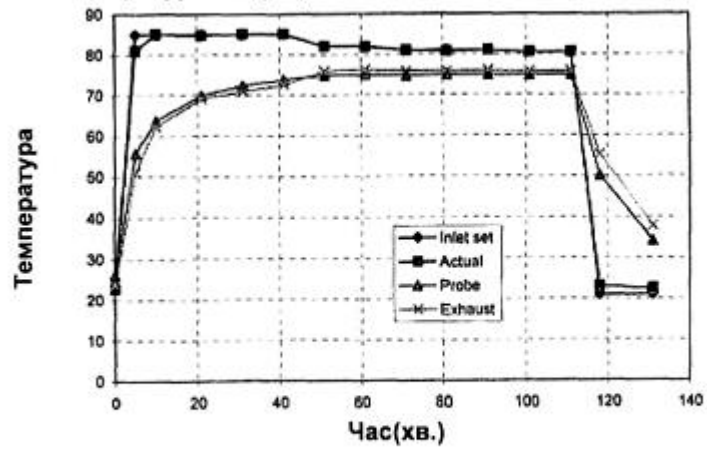


Fig. 11

Отвердіння у Прикладі 13.3  
Температурний профіль

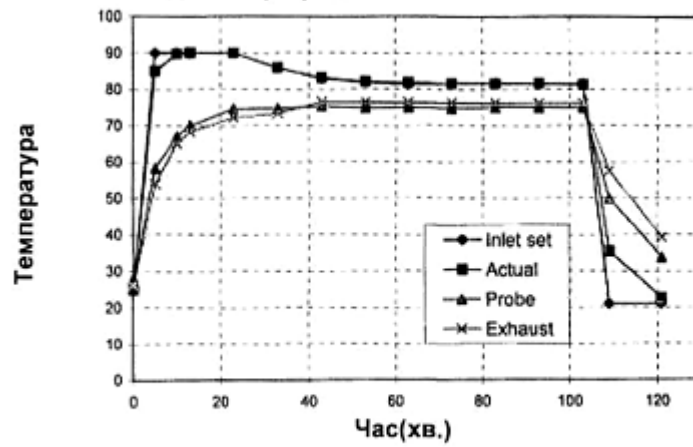


Fig. 12

Отвердіння у Прикладі 13.4  
Температурний профіль

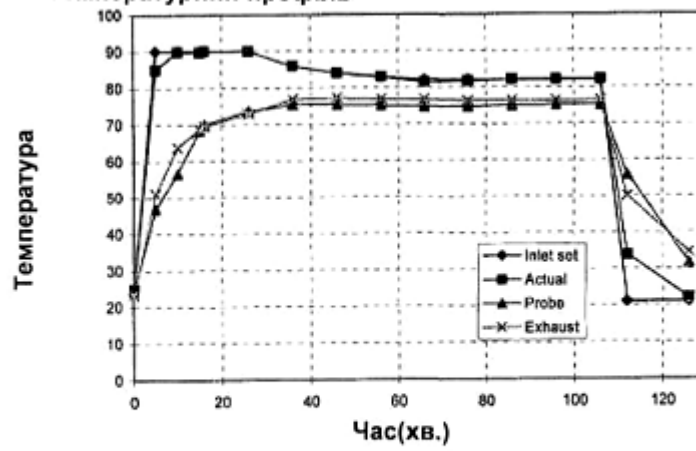


Fig. 13

Отвердіння у Прикладі 13.5  
Температурний профіль

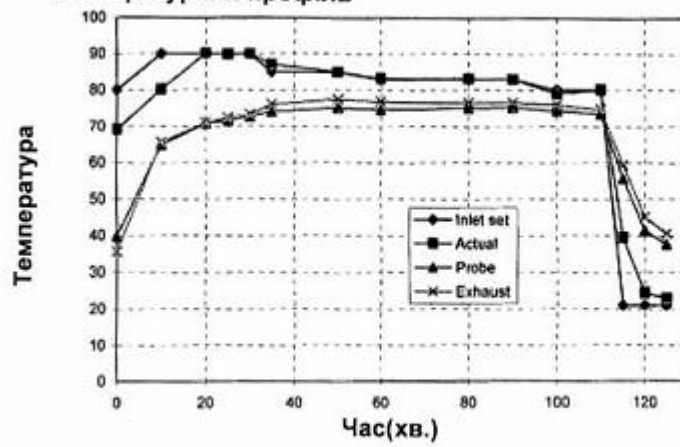


Fig. 14

Отвердіння у Прикладі 14.1

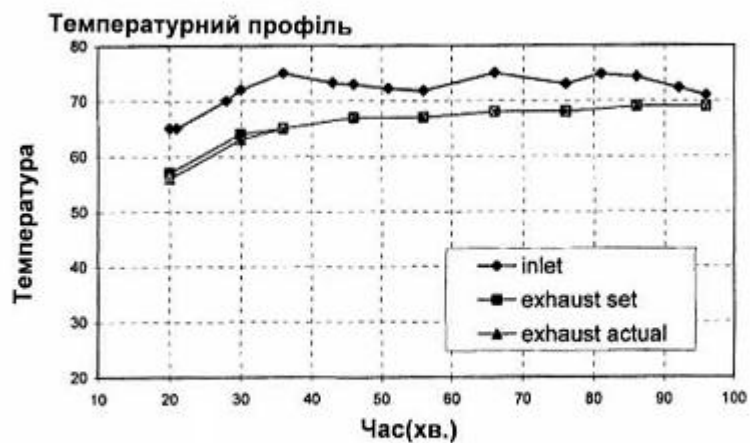


Fig. 15

Отвердіння у Прикладі 14.2

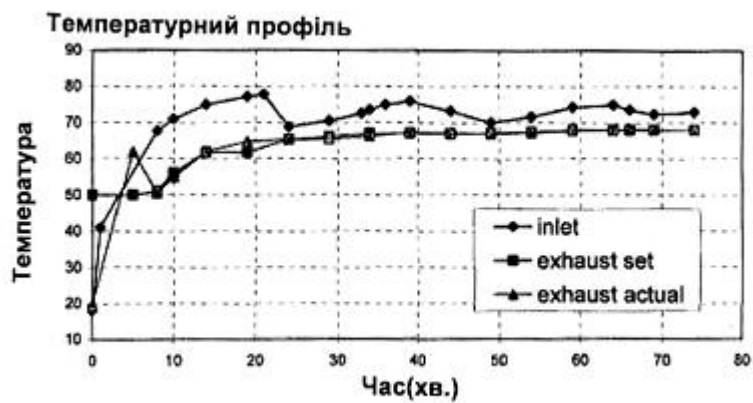


Fig. 16

Отвердіння у Прикладі 14.3

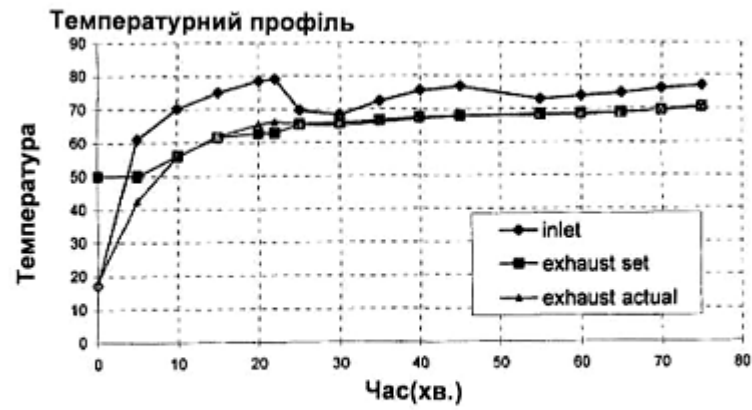


Fig. 17

Отвердіння у Прикладі 14.4

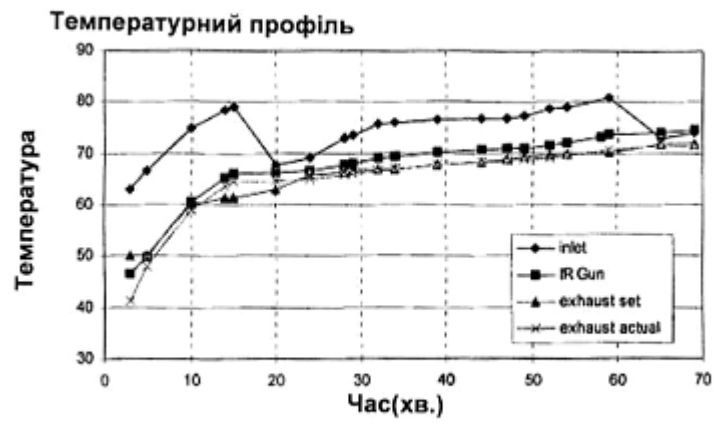


Fig. 18



Отвердіння у Прикладі 14.5

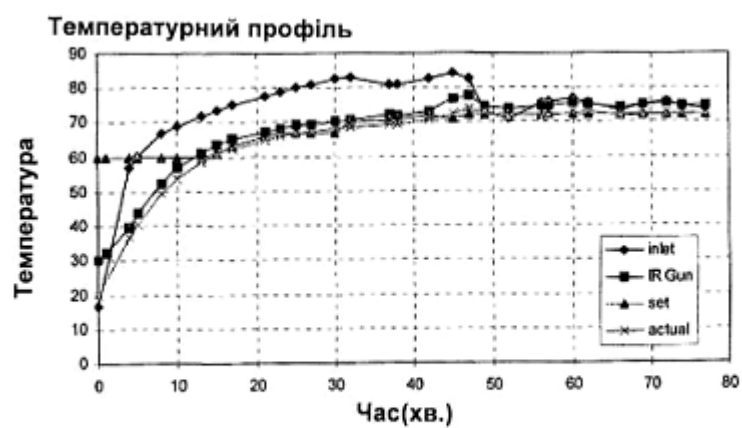


Fig. 19

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 13.1

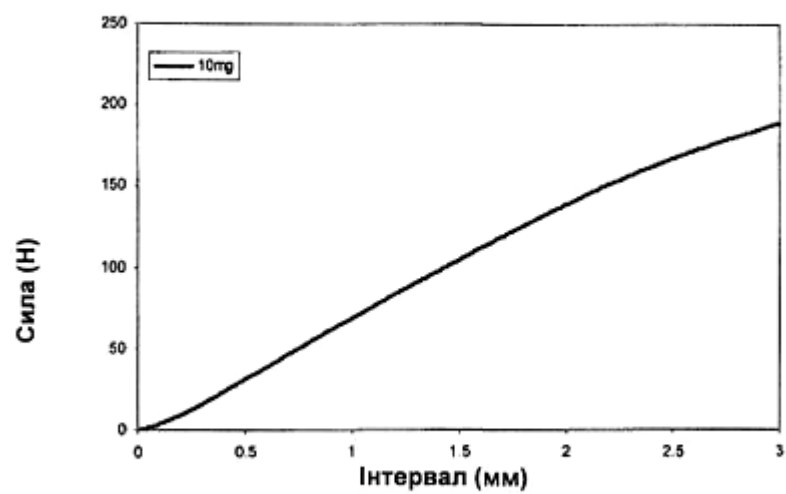


Fig. 20

**Приклад 20**  
**Визначення твердості вдавлюванням таблеток**  
**Прикладу 13.2**

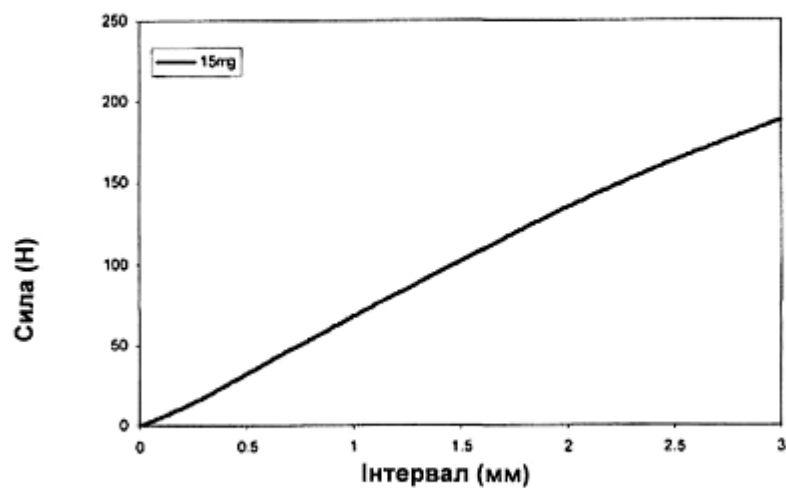


Fig. 21

**Приклад 20**  
**Визначення твердості вдавлюванням таблеток**  
**Прикладу 13.3**

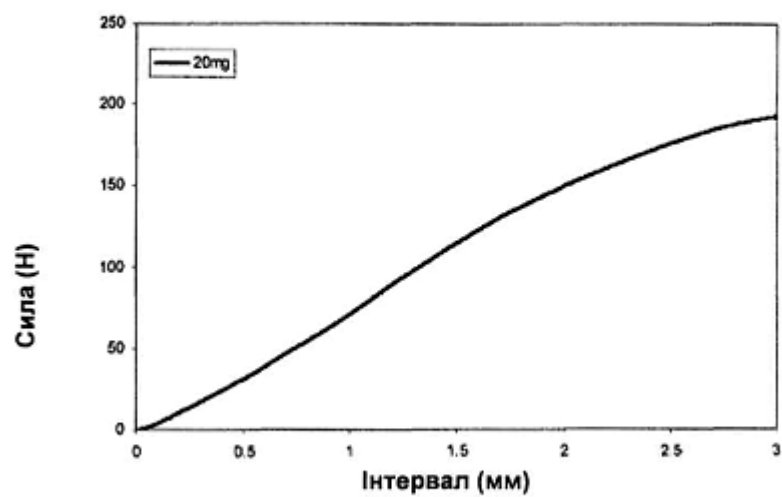


Fig. 22

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 13.4

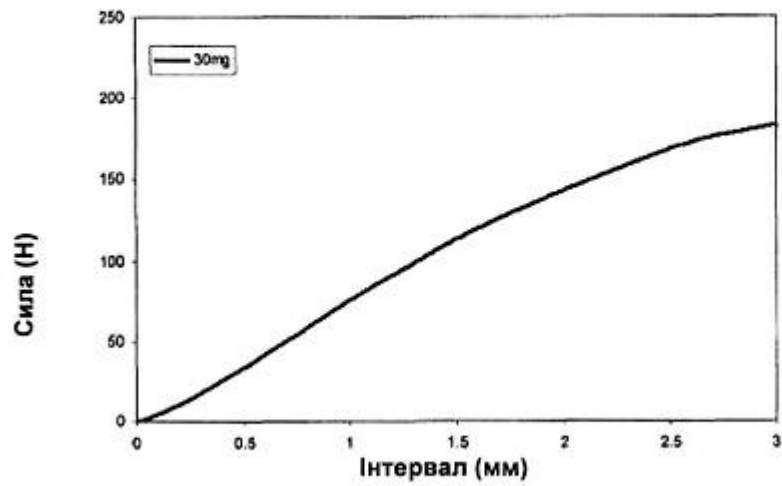


Fig. 23

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 13.5

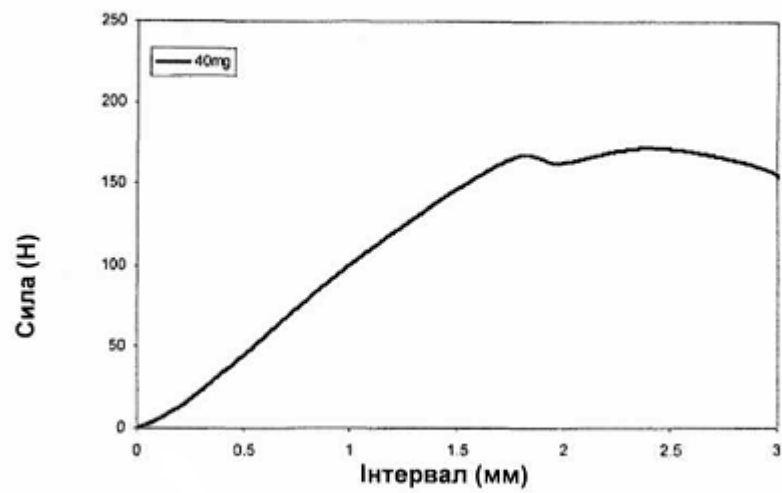


Fig. 24

**Приклад 20**  
**Визначення твердості вдавлюванням таблеток**  
**Прикладу 17.1**

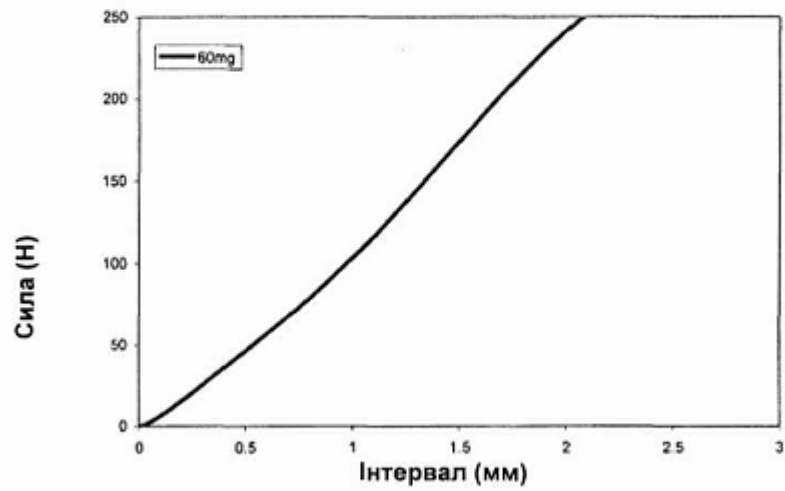


Fig. 25

**Приклад 20**  
**Визначення твердості вдавлюванням таблеток**  
**Прикладу 18.2**

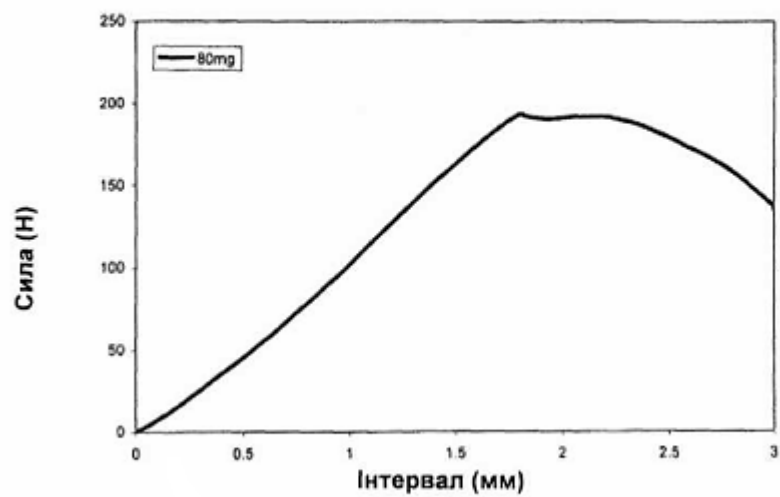


Fig. 26

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 14.1

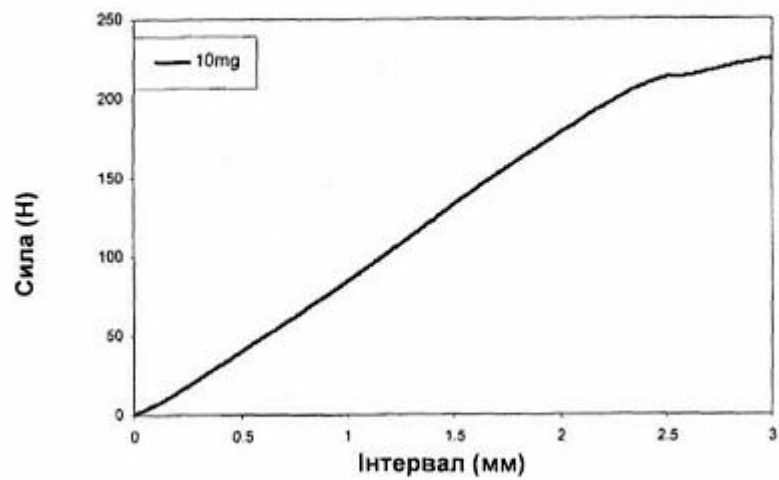


Fig. 27

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 14.2

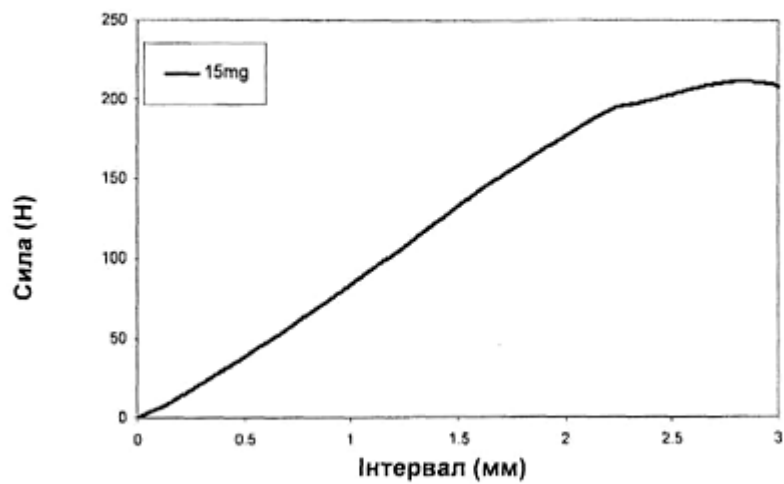


Fig. 28

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 14.3

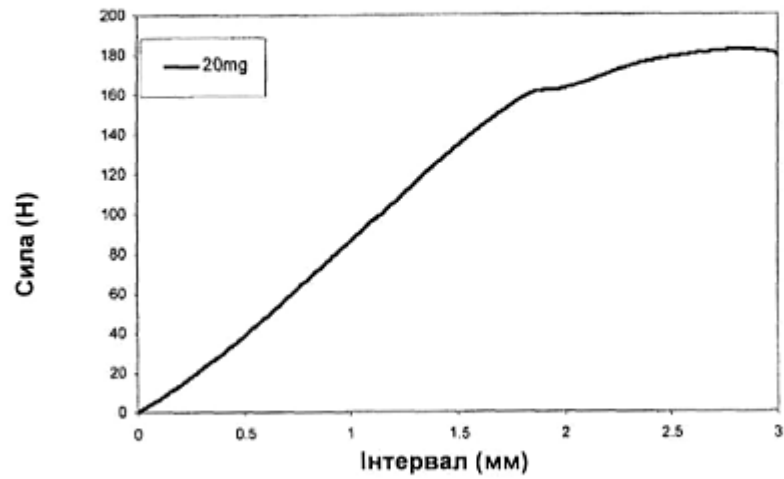


Fig. 29

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 14.4

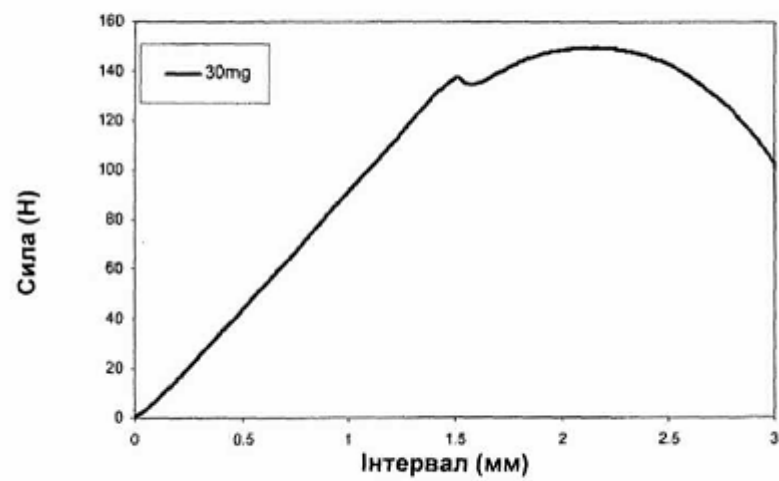


Fig. 30

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 14.5

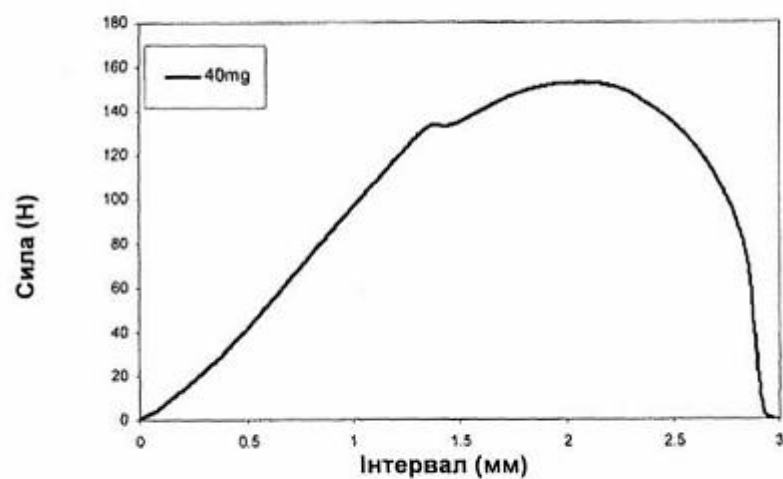


Fig. 31

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 16.1

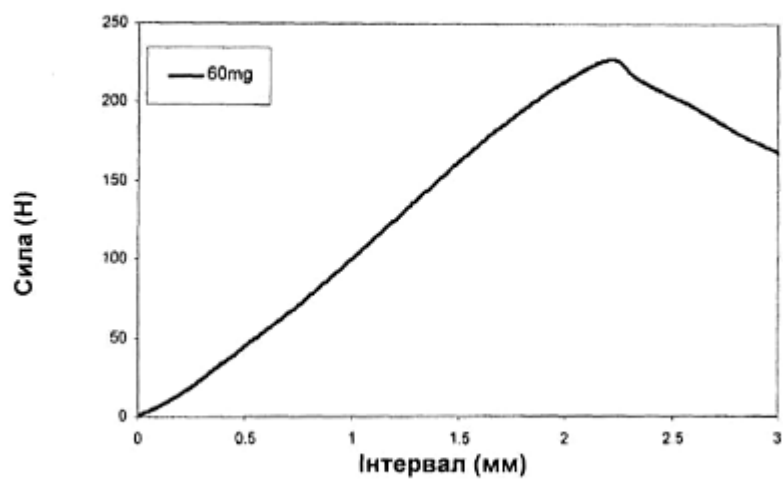


Fig. 32

Приклад 20  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток  
Прикладу 16.2

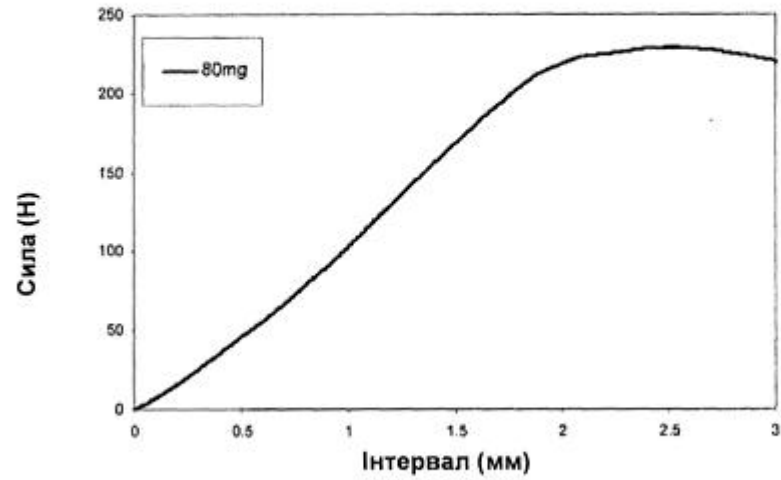


Fig. 33

Приклад 21  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток Прикладу 16.1  
відносно 60 мг OxyContin™

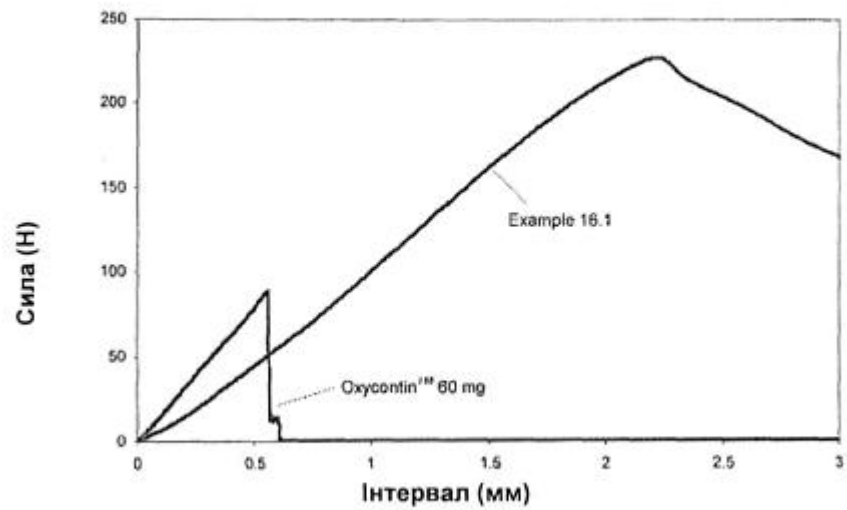


Fig. 34



Приклад 21  
Визначення твердості вдавлюванням таблеток Прикладу 16.2  
відносно 80 мг ОхуContin™

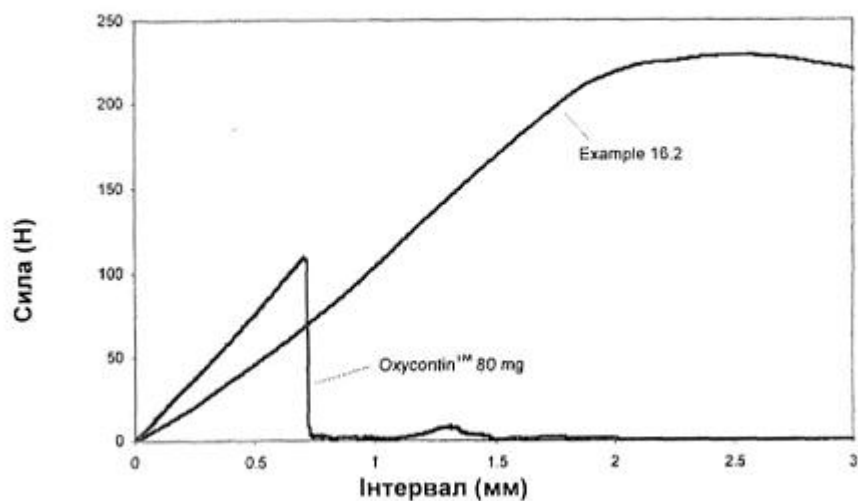


Fig. 35

Приклад 26:  
Значення плазменної концентрації оксикодону проти профілю часу на  
лінійній шкалі популяції: Повний Аналіз: (стан харчування)

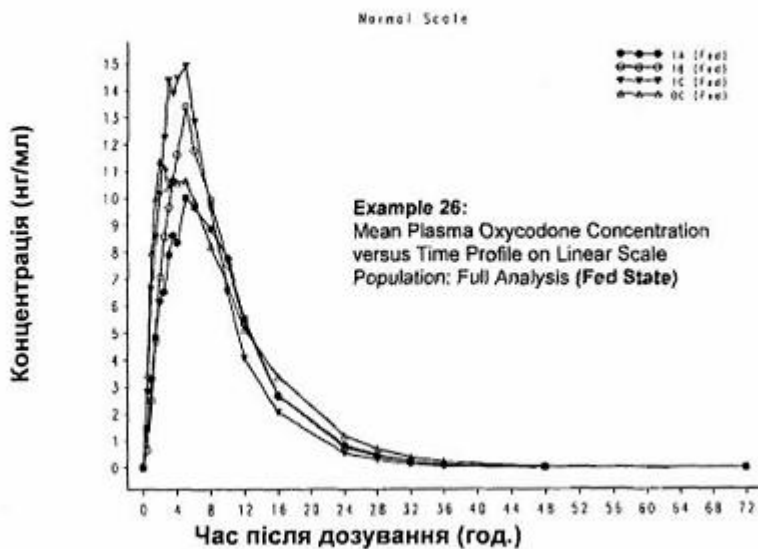


Fig. 36

Приклад 26:  
Значення плазменної концентрації оксикодону проти проти профілю часу на Log-  
лінійній шкалі популяції: Повний Аналіз: (стан харчування)

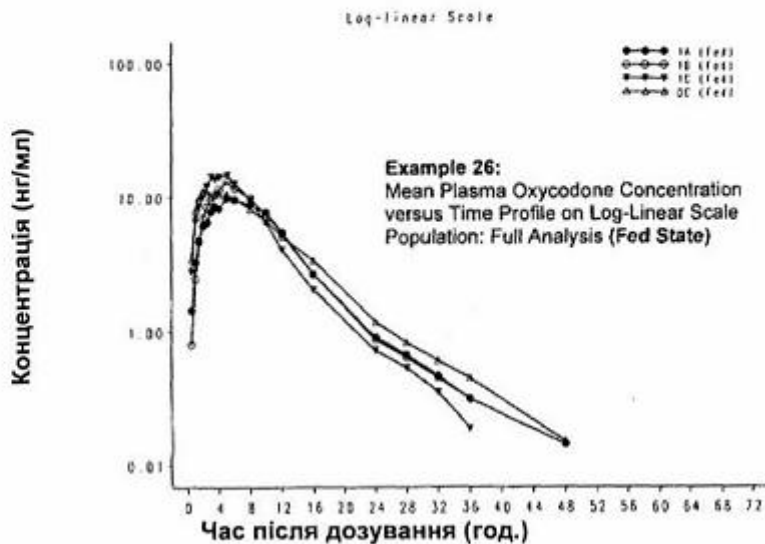


Fig. 37

Приклад 26:  
Значення плазменної концентрації оксикодону проти проти профілю часу на  
лінійній шкалі популяції: Повний Аналіз: (стан натщесерце)

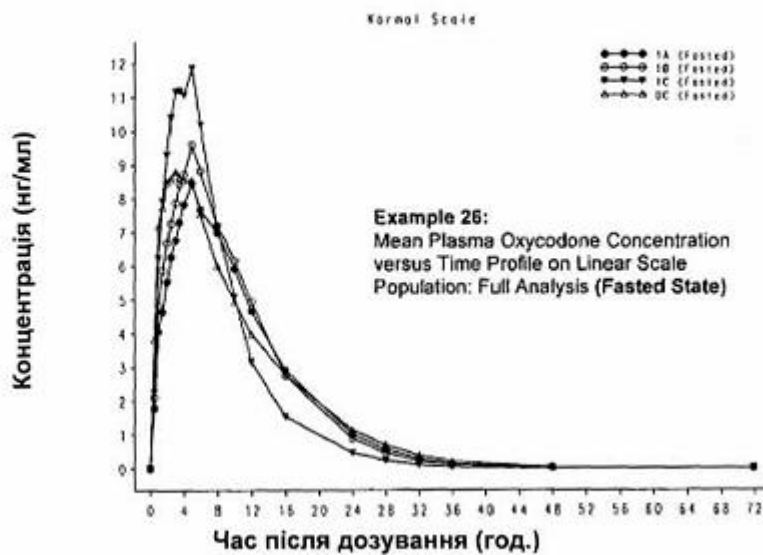
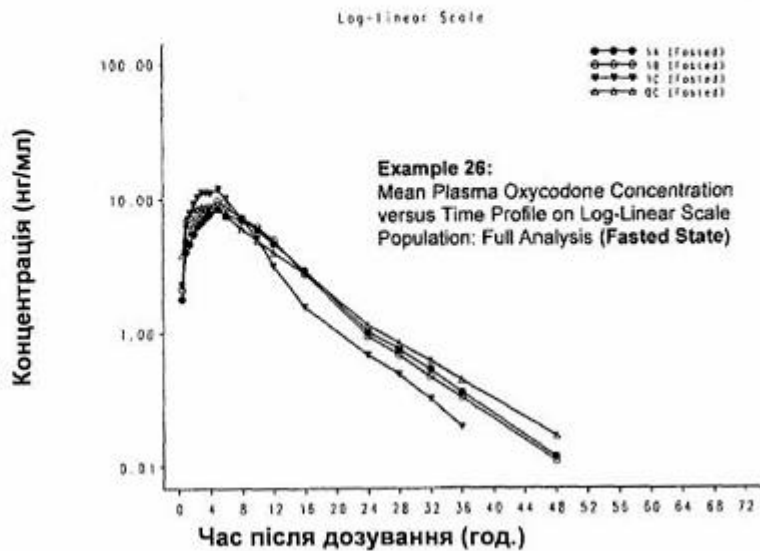


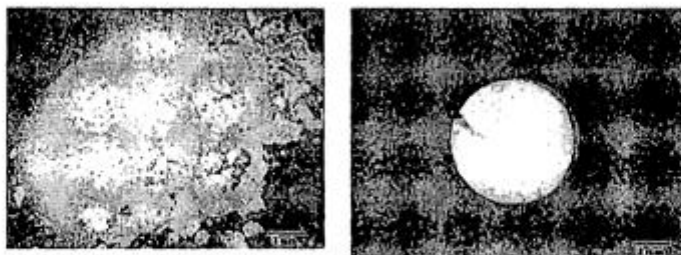
Fig. 38

Приклад 26:  
Значення плазменної концентрації оксикодону проти проти профілю часу на Log-лінійній шкалі популяції: Повний Аналіз: (стан натщесерце)



Фіг.39

Приклад 27: Характерні зображення подрібнених таблеток



Подрібнена таб. ОхуContin™ (10мг) Подрібнена таблетка Прикладу 7.2

Фіг. 40

Приклад 27: Характерні зображення розмелених таблеток Прикладу 7.2 та ОxyContin™ 10 мг перед і після 45 хвилин розчинення

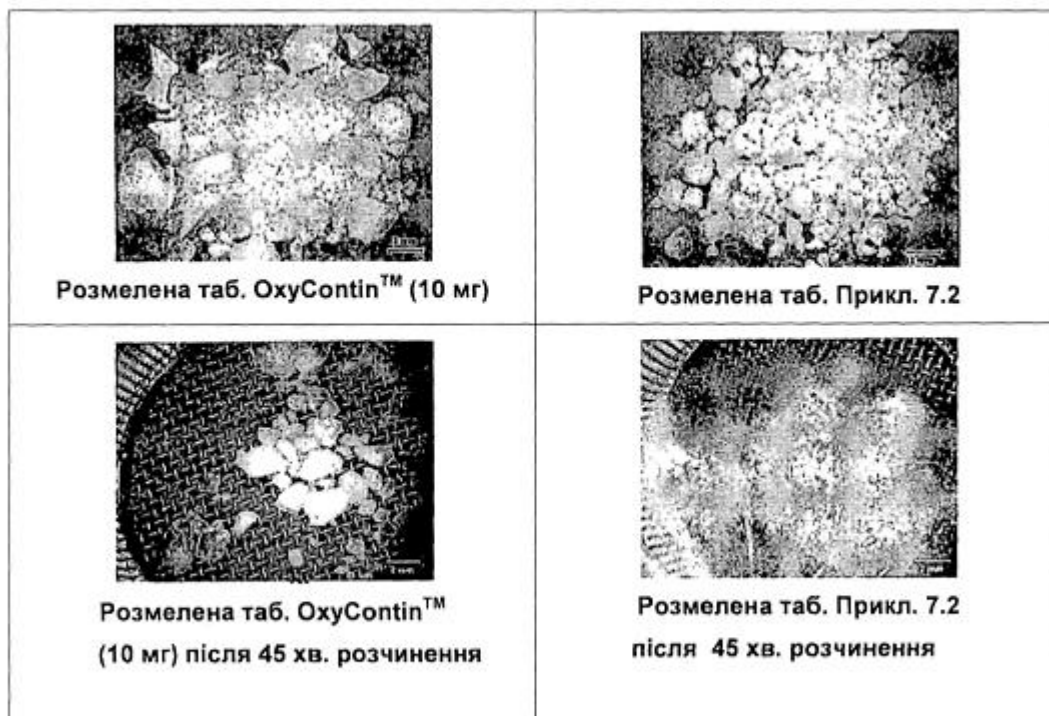


Fig. 41

Приклад 27:  
Профіль розчинення розмеленої таблетки Прикладу 7.2 та подрібненої таблетки ОxyContin™ 10 мг

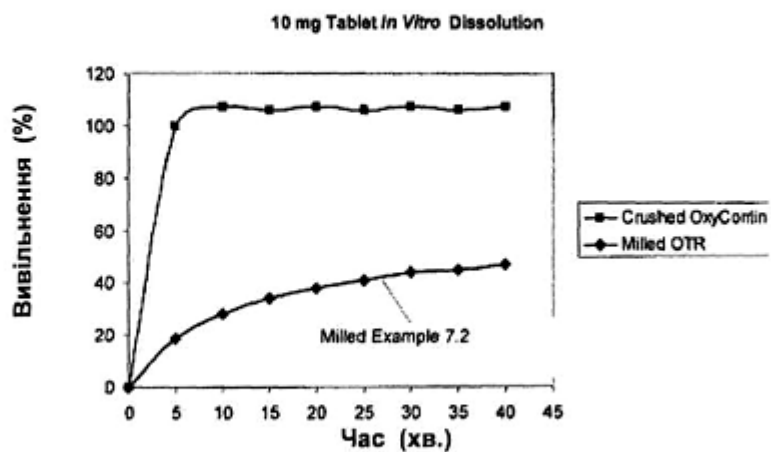
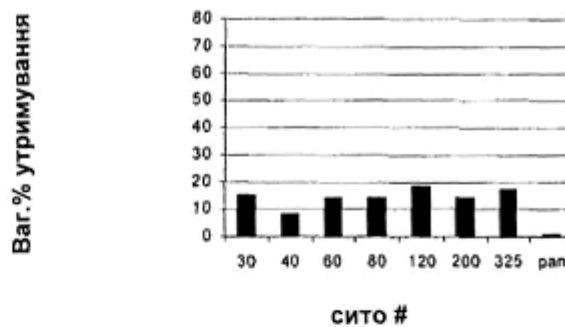
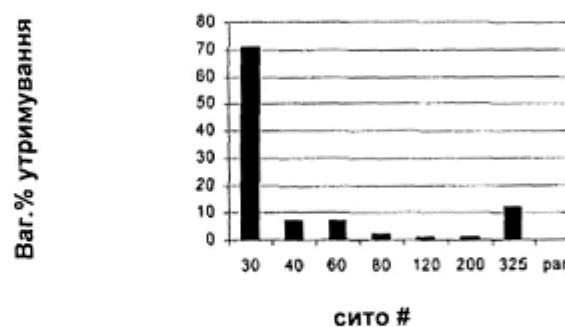


Fig. 42

Приклад 27: діаграми гранулометричного складу розмелених таблеток  
OxyContin™ 10 мг



Таблетка Прикладу 7.2



Таблетка Прикладу 14.5

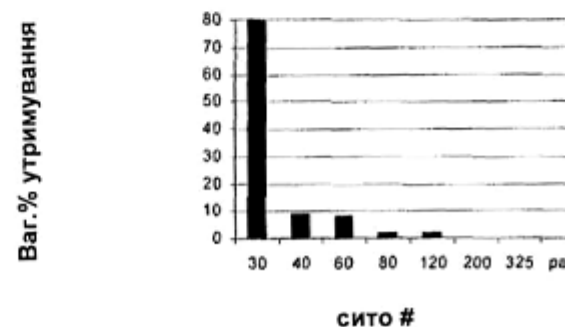


Fig. 43

Комп'ютерна верстка М. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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