



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92380** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/485
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНАЦІЇ МОРФІНУ І ЩОНАЙМЕНШЕ ОДНОГО ОПІАТНОГО АНТАГОНІСТА
ДЛЯ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ОПІАТЗАЛЕЖНИХ ТА ГЕРОЇНЗАЛЕЖНИХ ОСІБ**

1

(21) а200810463
(22) 19.01.2007
(24) 25.10.2010
(86) РСТ/ЕР2007/050540, 19.01.2007
(31) 06100578.1
(32) 19.01.2006
(33) ЕР
(46) 25.10.2010, Бюл.№ 20, 2010 р.
(72) ХЕРМАНН ЛАРС, СН
(73) ФЬОНУКС АГ, СН
(56) WO 97/33566 A2, 18.09.1997
WO 01/58447 A1, 16.08.2001
WO 99/32119 A1, 01.07.1999
DE 4325465 A1, 02.02.1995
US 4769372 A, 06.09.1988
GB 1390772 A, 16.04.1975
(57) 1. Застосування нероздільної комбінації морфіну або його фізіологічно прийнятних солей і щонайменше одного опіатного антагоніста або його фізіологічно прийнятних солей з біодоступністю менше ніж 5 % при пероральному введенні для виготовлення лікарського засобу, призначеного лише для перорального введення, для замісної терапії опіатозалежних та героїнозалежних осіб.
2. Застосування за п. 1, причому лікарський засіб також полегшує специфічні для опіатів побічні ефекти або запобігає їм.
3. Застосування за п. 1 або п. 2, причому опіатним антагоністом є налоксон.
4. Застосування за одним із попередніх пунктів, причому застосовують морфін пролонгованої дії і щонайменше один опіатний антагоніст пролонгованої дії, морфін пролонгованої дії і щонайменше один опіатний антагоніст непродовженої дії, морфін непродовженої дії і щонайменше один

2

опіатний антагоніст пролонгованої дії, морфін непродовженої дії і щонайменше один опіатний антагоніст непродовженої дії.
5. Застосування за одним із попередніх пунктів, причому морфін адсорбований на полімері і введений у матрицю або суспендований у етилцелюлозному полімері.
6. Застосування за одним із попередніх пунктів для виготовлення лікарського засобу для замісної терапії героїнозалежних осіб.
7. Застосування за одним із попередніх пунктів для виготовлення лікарського засобу, який необхідно приймати або вводити один раз або двічі на добу.
8. Застосування за одним із попередніх пунктів, причому морфін має форму гідрохлориду морфіну або пентагідрату сульфату морфіну.
9. Застосування за одним із пп. 3-8, причому налоксон має форму гідрохлориду налоксону або дигідрату гідрохлориду налоксону.
10. Застосування за одним із попередніх пунктів, причому лікарський засіб містить від 100 мг до 2000 мг морфіну пролонгованої дії.
11. Застосування за одним із пп. 3-10, причому лікарський засіб містить від 0,1 мг до 10 мг налоксону на 100 мг морфіну пролонгованої дії.
12. Застосування за одним із попередніх пунктів, причому застосовують морфін пролонгованої дії і налоксон непродовженої дії у вигляді суміші гранул, які за варіантом, якому віддається перевага, мають розміри від 0,1 мм до 2 мм.
13. Застосування за попереднім пунктом, причому морфіном є пентагідрат сульфату морфіну, а налоксоном є гідрохлорид налоксону або дигідрат гідрохлориду налоксону.

Цей винахід стосується застосування комбінації морфіну і щонайменше одного опіатного антагоніста, зокрема, налоксону, для лікування опіатної залежності у людей.

Наркоманія залишається проблемою у нашому суспільстві. Загальновідомо, що приймання

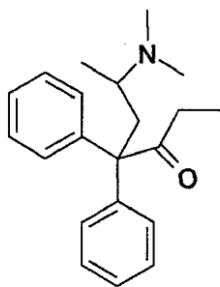
певних речовин, наприклад, героїну, спричиняє залежність. У цьому описі розрізняють фізичну залежність і психічну залежність (наркоманію). Фізична залежність спостерігається у разі різкого припинення приймання або значного зменшення кількості речовини, що приймається. Виникає абс-

(13) **C2**
(11) **92380**
(19) **UA**

тинентний синдром, симптомами якого є, наприклад, блювання і спазми шлунково-кишкового тракту. Цей стан розрізняють із власне наркоманією як психічною залежністю, яка розглядається як окремих неврологічний розлад. Симптомами наркоманії є нездатність до контролювання уживання наркотику, самозагроза і непереборний потяг до придбання наркотику.

В контексті даного винаходу наркоманія, зокрема, включає опіатну залежність (психічні і поведінкові розлади, спричинені опіоїдами; позиція F11 класифікації ICD-10 (Міжнародна класифікація захворювань, 10 редакція)). Героїнова залежність або опіатна залежність можуть особливо добре лікуватись способом, що пропонується.

Наркоманію сьогодні лікують шляхом переведення пацієнта з небезпечного наркотику на менш небезпечний замінник або шляхом зменшення дози, що здійснюється під контролем. Проте із різних причин не кожен наркотичний засіб є прийнятним для пацієнтів. Як замінники застосовують метадон, героїн, бупренорфін і морфін. Метадон являє собою синтетичний опіат, який має формулу:



Метадон застосовують як замінник із шістдесятих років минулого сторіччя як у оптично активній L-формі, так і у рацемічній формі. Метадон є придатним для задовільного полегшення тяжкості абстинентного синдрому, зокрема, у героїноманів. Він має тривалішу дію, порівняно з героїном, може прийматись перорально без жодної відчутної втрати ефекту і не спричиняє "кайфу" (тобто особливо ейфоричного відчуття, яке ініціюється, наприклад, героїном, і наслідком якого є наркоманія). З метою запобігання неналежного внутрішньовенного введення у програмах лікування наркоманії метадон часто надають у формі сиропу, змішаного із цукром або апельсиновим соком.

Дія метадону, однак, відрізняється у різних індивідів, і його введення, відповідно, не є простим. Метадон також викликає високий рівень залежності. Абстинентний синдром у разі метадону фактично триває довше, аніж відповідний синдром у разі героїну. Метадон, подібно усім опіатам, спричиняє запор і чинить паралізуючу дію на мускулатуру шлунково-кишкового тракту. На додаток до цього метадон, як видається, має значні побічні ефекти.

Дозована лікарська форма, яка містить морфін пролонгованої дії і налоксон пролонгованої дії, відома з WO 97/33566 A2. Ця дозована лікарська форма має напівпроникну оболонку, яка оточує двошарову серцевину, яка складається з опіоїду (зовнішній шар) і, окремо від нього, антагоніста

(внутрішній шар). Фізичне розділення опіоїду і антагоніста означає, що наркоману легко одержати опіоїд, вдаючись до застосування розділювальних засобів, наприклад, спочатку зішкрябати зовнішню оболонку дозованої лікарської форми і потім видалити зовнішній шар оголеної серцевини.

Лікарські засоби пролонгованої дії на основі морфіну пролонгованої дії і антагоніста пролонгованої дії відомі з WO 01/58447 A1. Однак в цьому документі нема вказівок на те, що антагоніст повинен мати низьку біодоступність.

Аналгезивні лікарські засоби на основі морфіну пролонгованої дії і налоксону непродлонгованої дії відомі з WO 99/32119 A1 та DE 43 25 465 A1; однак вони не мають стосунку до застосування, для якого призначено даний винахід.

З рівня техніки відомі також комбіновані препарати, які містять конкретні опіоїдні аналгезивні засоби і налоксон. Наявний на ринку продукт Talwin®Nx містить пентазоцин і налоксон. Продукт Valoron®N містить тилідін і налоксон. Однак ці засоби є знеболювачами, до яких налоксон доданий із метою запобігання їх невідповідному застосуванню як наркотиків. До цього часу не розглядалась можливість застосування згаданих відомих продуктів як замінників наркотиків. В документах рівня техніки особливий наголос робився на унеможливленні застосування відповідних препаратів як наркотиків.

Окрім того, комбінація бупренорфіну і налоксону вже відома як замісник наркотику. Але бупренорфін, з огляду на його слабку власну активність, є придатним як замінник лише для обмеженого кола опіатоманів.

Існує, таким чином, необхідність у іншому поліпшеному способі лікування наркоманії.

Відповідно до цього винаходу, несподівано було встановлено, що комбінація морфіну і щонайменше одного опіатного антагоніста з біодоступністю меншою ніж 5% у разі перорального введення являє собою прийнятний замінник для лікування наркоманії. Водночас надійно запобігається зловживання шляхом неперорального введення.

Цей винахід, таким чином, належить до застосування нероздільної комбінації морфіну і щонайменше одного опіатного антагоніста з біодоступністю меншою ніж 5% для перорального введення для одержання лікарського засобу, призначеного лише для перорального введення, для лікування наркоманії у людей, зокрема, для замісної терапії наркоманів.

Комбінація речовин за цим винаходом несподівано являє собою ідеальний замісник. Результатами проведених досліджень продемонстровано, що характер взаємодії згаданої комбінації з рецепторами та шлях її фізіологічного розкладання забезпечують особливі переваги у рамках замісної терапії.

Зловживання:

Комбінації речовин за цим винаходом унеможливають зловживання шляхом неперорального введення.

Зловживання шляхом неперорального введення означає внутрішньовенне, легеневе (шляхом

паління), інтраназальне, під'язикове або ректальне введення. У цих випадках наркоман намагається досягти одурманювального ефекту, вживаючи лікарський засіб у спосіб, не передбачений його виробником. Наприклад, лікарський засіб розплавляють або розчиняють і впорскують внутрішньовенно або лікарський засіб спалюють на алюмінієвій фользі і дим вдихають (зловживання шляхом легеневого введення; паління з фольги).

Завдяки вибору (відповідно до цього винаходу) антагоністів, які мають низьку біодоступність при пероральному застосуванні, тобто біодоступність меншу ніж 5% при пероральному введенні, і агоніста з біодоступністю, достатньою для забезпечення фізіологічних рівнів у крові у разі перорального введення, комбінований препарат за цим винаходом є ефективним замісником лише у разі його перорального застосування. Якщо згаданий препарат застосовують іншими шляхами, наприклад, внутрішньовенним, легневим, інтраназальним або ректальним шляхами, у разі яких виключається притаманний пероральному шляху введення метаболізм у печінці та/або метаболізм у стінках кишечника і розщеплювальна активність травних ферментів, негайно розвивається абстинентний синдром, оскільки антагоніст діє на повну силу.

Нероздільність:

Багато наркоманів розділяють на складники комбіновані лікарські засоби, якими їх забезпечують у межах замісної терапії, для того, щоб дістатися до відповідного одурманювального інгредієнта. Задля цього, у випадку багат шарових лікарських засобів, вони розчиняють окремі шари у розчиннику, наприклад, етанолі, і одержують чистий наркотик шляхом випарювання розчину, який було одержано у такий спосіб. Розділення на складники здійснюють також вручну, наприклад, шляхом зіскрябування або розламування зовнішньої оболонки лікарського засобу і оголення наркотиків, які знаходяться усередині. Інгредієнти лікарських засобів, які складаються з одиниць, що можуть бути відокремлені, наприклад, з одного боку - таблетки з агоністом, а з іншого боку - таблетки з антагоністом, також можна легко відділити одна від одної.

Таким чином, особлива перевага цього винаходу полягає у тому, що пацієнт, тобто наркоман, не може відділити морфін від антагоніста.

Лікарськими формами, придатними з цієї точки зору, є, наприклад, лікарські форми, в яких агоніст і антагоніст представлені у вигляді суміші порошків або гранул. Прийнятні порошки можуть мати розмір зерна від 25мкм до 0,1мм, прийнятні гранули можуть мати розмір від 0,1мм до 2мм (у обох випадках вказано максимальний розмір усіх частинок, наявних у суміші). Визначення розміру частинок може здійснюватись за допомогою методів розділення, серед яких особливо прийнятним є розділення на ситах. У разі такого варіанта здійснення, завдяки змішуванню і візуальній нерозрізнимості окремих частинок наркоман не може напевно розділити суміш на окремі частинки агоніста і окремі частинки антагоніста.

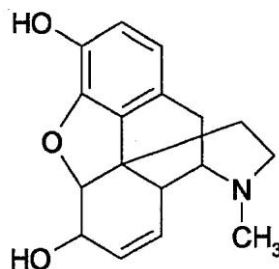
Прийнятними є також лікарські форми, в яких агоніст і антагоніст разом введені у матрицю і, наприклад, спресовані у таблетку. У цьому випадку наркоман також не може виділити активні інгредієнти з матриці. Результатом розчинення у розчиннику є те, що усі інгредієнти рівною мірою розчиняються, і розділення за допомогою засобів, доступних наркоману, стає неможливим. Механічне подрібнення матриці, яка містить активні інгредієнти, також не уможливорює одержання агоніста окремо від антагоніста.

В принципі, відповідно до даного винаходу вибирають нероздільну лікарську форму агоністів і антагоністів, яка унеможливорює розділення суміші на агоністи і антагоністи механічними та/або візуальними методами розділення, тобто, наприклад, шляхом візуального обстеження з подальшим ручним розділенням різних складових суміші або шляхом розчинення суміші з подальшим випарюванням та/або осадженням окремих складових суміші.

Таким чином унеможливорюється легке розділення або розчинення фізичними або хімічними методами, зокрема, простими побутовими методами розділення, такими як фільтрування через кавові фільтри, розчинення у легкодоступних розчинниках, фільтрування через сигаретні фільтри, проціджування, розділення на основі різної молекулярної маси та/або різної плавучості (знімання верхнього шару з поверхні води).

Відповідно до цього винаходу у рамках замісної терапії використовують морфін.

Морфін є опіатом, який має формулу:



Морфін, який має розмовну назву морфій, є дуже ефективним засобом вгамування болю, який можна екстрагувати з насіння опійного маку. Морфін, подібно до героїну, викликає звикання, однак він є не таким сильнодіючим.

Відповідно до даного винаходу вводять морфін пролонгованої або непродлонгованої дії.

Лікарський засіб у формі пролонгованої дії означає лікарську форму, вивільнення активного інгредієнта з якої є уповільненим. За допомогою лікарських форм пролонгованої дії активний інгредієнт може бути вивільнений у організмі контрольованим шляхом, що дозволяє запобігти виникненню небезпечних максимальних концентрацій активного інгредієнта у крові. Завдяки контрольованому вивільненню активного інгредієнта лікарський засіб зберігає ефективність у організмі пацієнта впродовж тривалішого періоду часу. Завдяки цьому активний інгредієнт треба приймати не так часто.

За цим винаходом перевагу віддають морфіну пролонгованої дії. Завдяки цьому морфін повинен прийматись лише один раз або двічі на добу.

В контексті даного винаходу терміни "пролонгована дія" та "пролонговане вивільнення", відомі фахівцям також як "retarded form", "retard form" та "sustained-release form", вживаються синонімічно.

Завдяки застосуванню пролонгованого морфіну необхідність приймання замінника стає не такою частою. Завдяки тривалішій дії морфіну потреба наркомана у якнайшвидшому одержанні нової дози одурманювальної речовини стає не такою нагальною. На додаток до цього лікарська форма пролонгованої дії зменшує небезпеку передозування, оскільки активний інгредієнт потрапляє до крові контрольованим чином, із запобіганням виникнення максимальних концентрацій.

Лікарські форми морфіну пролонгованої дії відомі фахівцям. За цим винаходом може застосовуватись будь-яка лікарська форма морфіну пролонгованої дії. За цим винаходом перевагу віддають лікарській формі, у якій морфін адсорбований на полімері, наприклад, гідрофільному полімері, і введений у матрицю, наприклад, гідрофобну матрицю. За варіантом, якому віддається перевага, антагоніст також введений у матрицю з метою забезпечення нероздільності, передбаченої даним винаходом. Згаданим полімером за варіантом, якому віддається перевага, є целюлозний полімер, а матрицею є віск. У разі контактування із шлунковим соком полімер утворює гель, через який активний інгредієнт може пройти лише уповільнено. Інша лікарська форма пролонгованої дії, якій віддають перевагу, відрізняється тим, що, у випадку рідкої лікарської форми, морфін є суспендованим у етилцелюлозному полімері і вивільнюється лише уповільнено. Іншою розповсюдженою лікарською формою пролонгованої дії є таблетка, вкрита захисним шаром. Захисний шар розчиняється у шлунковому соці лише повільно, і відповідно уповільнюється вивільнення активного інгредієнта.

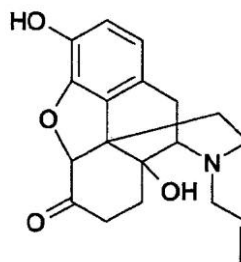
Відповідно до цього винаходу морфін може вводитись в будь-яких звичайних формах. Перевагу віддають фізіологічно прийнятним солям, таким як гідрохлориди, гідрати, сульфати, хлорати і четвертинні солі. Солями морфіну, яким віддають особливу перевагу, є гідрохлорид морфіну, пентагідрат сульфату морфіну, хлорат морфіну, метобромід морфіну та інші четвертинні солі морфіну, такі як морфін-N-оксид.

Небезпека неналежного введення лікарського засобу за цим винаходом внутрішньовенно може також додатково зменшуватись тим, що морфін є наявним у формі пролонгованої дії.

Препарат за цим винаходом містить від 1мг до 2000мг, за варіантом, якому віддається перевага, від 100мг до 1500мг морфіну. Згадана кількість може регулюватись за потребами пацієнта.

Антагоніст:

За цим винаходом морфін вводять у комбінації із щонайменше одним антагоністом. Налоксон або одна з його похідних чи солей є опіатним антагоністом, якому віддається перевага. Налоксон має таку структурну формулу:



Відповідно до цього винаходу антагоніст, зокрема, налоксон, може вводитись у будь-яких звичайних формах. Перевагу віддають фізіологічно прийнятним водорозчинним солям, таким як гідрохлорид або дигідрат гідрохлориду. Антагоніст є наявним у лікарському засобі за цим винаходом у формі пролонгованої або непродлонгованої дії. Перевагу віддають формі непродлонгованої дії.

Налоксон діє як опіатний антагоніст шляхом, повністю протилежним таким опіатним агоністам, як, наприклад, морфін: налоксон блокує опіатні рецептори і послаблює дію морфіну. Відповідно висока доза налоксону повністю нівелює дію морфіну, так що трапляється абстинентний синдром. Цей ефект є відомим і застосовується, наприклад, для лікування опіатної інтоксикації шляхом введення налоксону.

Слід відзначити, що налоксон має значну антагоністичну активність у випадку внутрішньовенного введення, але майже не діє у випадку перорального введення. Причина цього полягає у тому, що у випадку перорального введення налоксон зазнає значного пресистемного метаболізму, унаслідок чого швидко розкладається. Іншими словами, біодоступність налоксону, введеного перорально, є дуже низькою, подеколи меншою ніж 5%, так що на опіїдну дію морфіну налоксон майже не впливає. Однак у разі введення внутрішньовенним або якимось іншим неналежним шляхом налоксон істотно зменшує опіїдну дію морфіну. Іншими словами, повертаючись до лікарського засобу за цим винаходом, пацієнт вимушений приймати лікарський засіб перорально. Для наркоманів найбільш прийнятними шляхами введення є, безсумнівно, внутрішньовенне, інтраназальне або легеневе введення, що пояснюється швидкістю, з якою проявляється ефект ("кайф"). Але наслідком внутрішньовенного введення лікарського засобу за цим винаходом буде лише фрустрація; більш того, оскільки дія морфіну істотно ослаблена (у крайніх випадках - повністю нівельована) високоефективним при внутрішньовенному введенні налоксоном, це призводить до негайного розвитку абстинентного синдрому.

Антагоністи, які можуть застосовуватись у рамках цього винаходу, мають біодоступність меншу ніж 5%, за варіантом, якому віддається перевага, меншу ніж 3%, за варіантом, якому віддають особливу перевагу, меншу ніж 1%. Термін "біодоступність" у контексті даного винаходу означає відсоток активного інгредієнта, який спостерігають незмінним у крові після перорального введення суміші за цим винаходом (біодоступність лікарського засобу, введеного внутрішньовенно, за визначенням становить 100%; докладніше визначен-

ня див. у Rainer K. Liedtke, Worterbuch der Klinischen Pharmakologie, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 1980; біодоступність визначається також у Додатку № 9 ВООЗ від 1996 року). Низька біодоступність забезпечує те, що наркоман не відчуває "кайфу" у випадку приймання препарату за цим винаходом, а у крові пацієнта підтримується лише відносно низький рівень антагоністів. При цьому несподівано виявилось, що, незважаючи на низьку біодоступність, можливою є замісна терапія із забезпеченням наведених нижче переваг.

За цим винаходом застосовують щонайменше один антагоніст. Перевагу віддають застосуванню одного, двох або трьох антагоністів у комбінації з морфіном. Особливу перевагу віддають комбінації морфіну і налоксону.

Можливими комбінаціями активних інгредієнтів пролонгованої і непродовженої дії є морфін пролонгованої дії і антагоністи непродовженої дії, морфін пролонгованої дії і антагоністи пролонгованої дії, морфін непродовженої дії і антагоністи непродовженої дії, а також морфін непродовженої дії і антагоністи пролонгованої дії. У кожному випадку антагоністом, якому віддається перевага, може бути налоксон.

Відповідно до даного винаходу кількість антагоністів у препараті є достатньо високою для послаблення небажаних побічних ефектів, які спричинюються морфіном, наприклад, запору.

Було показано також, що унаслідок присутності налоксону послаблюється звикання пацієнта до морфіну, яке звичайно трапляється.

Таким чином, лікарський засіб за цим винаходом має такі несподівані характеристики:

- послаблення або уникнення запорів, що спричинюються морфіном;
- зменшення або уникнення розвитку звикання до морфіну;
- запобігання неналежному внутрішньовенному, інгаляційному або інтраназальному введенню (зловживанням);
- надзвичайно добра придатність як замітника;
- зменшення або уникнення неприємного запаху, який видають хворі, які знаходяться на заміниках, унаслідок запору, який спричинюється морфіном;
- зменшення або уникнення розладу статевої функції, що спричиняється заміниками.

Більше того, застосування за цим винаходом може сприяти зменшенню або запобігання зміні індексу маси тіла (BMI), а також зменшенню або

запобігання каріозного розпаду зубів, який буде спостерігатись у пацієнтів, що вживають традиційний замінник.

За цим винаходом таблетка містить від 0,1мг до 10мг налоксону, за варіантом, якому віддається перевага, від 1мг до 5мг налоксону на 100мг морфіну пролонгованої дії.

Варіантом здійснення цього винаходу, якому віддають особливу перевагу, є лікарський засіб, який містить від 100мг до 1500мг морфіну пролонгованої дії у комбінації з 1-5мг налоксону.

Хоча за варіантом, якому віддається перевага, як додатковий активний інгредієнт відповідно до даного винаходу застосовують налоксон, у принципі можуть застосовуватись будь-які опіатні антагоністи з відповідно низькою біодоступністю при пероральному введенні. Такі сполуки відомі фахівцям. Щодо кількості та способу введення, усе сказане вище відносно налоксону рівною мірою є застосовним до інших опіатних антагоністів.

Лікарський засіб за цим винаходом характеризується тим, що він не може вводиться внутрішньовенно, з причин, що пояснюються вище. Лікарський засіб за цим винаходом може вводиться перорально (наприклад, у вигляді розчину або таблетки). Відповідні лікарські форми відомі фахівцю у цій галузі. У залежності від конкретної лікарської форми, лікарський засіб за цим винаходом містить традиційні домішки, які також достатньо відомі фахівцю і не потребують додаткового пояснення.

Винахід докладніше пояснюється наведеними нижче прикладами, що не повинні розглядатися як такі, що обмежують обсяг винаходу.

Приклади

Морфін, який застосовувався у наведених нижче прикладах, являє собою порошок із розміром зерна менше ніж 400мкм. Виробник - компанія McFarland. Налоксон, який застосовувався, постається компанією Sanofi-Aventis, еудрагіт (Eudragit) - компанією Rohm GmbH, Дармштадт, Німеччина.

Приклад 1: Капсули морфіну/налоксону пролонгованої дії

Нижче наведено опис одержання гранул налоксону пролонгованої дії і гранул морфіну пролонгованої дії, які пакуються у тверді желатинові капсули.

Приклад 1A: Гранули гідрохлориду налоксону пролонгованої дії

Склад:

Інгредієнт	Кількість на одиницю (мг)	Кількість на партію (г)
Гідрохлорид налоксону	2,0	33,3
Еудрагіт RSPO	70,0	1166,7
Еудрагіт RLPO	8,0	133,3
Стеаринова кислота	40,0	666,7
Разом	120,0	2000,0

Метод:

Гідрохлорид налоксону, еудрагіт RSPO, еудрагіт RLPO і стеаринову кислоту змішують у змішувачі двоциліндрового типу. Змішаний матеріал безперервно подають на двошнековий екструдер і

одержані заготовки збирають на конвеєрній стрічці. Заготовки охолоджують на конвеєрній стрічці. Охолоджені заготовки нарізають на гранули у грануляторі. Гранули сортують за розмірами, і відсортовані гранули збирають.

Приклад 1В: Гранули гідрохлориду морфіну пролонгованої дії

Склад:

Інгредієнт	Кількість на одиницю (мг)	Кількість на партію (г)
Гідрохлорид морфіну	12,0	3,2
Еудрагіт RSPO	76,5	20,4
Етилцелюлоза	4,5	1,2
Стеариловий спирт	27,0	7,2
Разом	120,0	32,0

Метод:

Пластівці стеарилового спирту пропускають через ударний млин. Гідрохлорид морфіну, еудрагіт RSPO, етилцелюлозу і стеариловий спирт змішують у змішувачі двоциліндрового типу. Змішаний матеріал безперервно подають на двошнековий екструдер і одержані заготовки збирають на конвеєрній стрічці. Заготовки охолоджують на конвеєрній стрічці. Охолоджені заготовки нарізають на гранули у грануляторі. Гранули сортують за розмірами, і відсортовані гранули збирають.

Гранули, одержані у Прикладі 1А і Прикладі 1В, пакують у тверді желатинові капсули у відношенні 1:1, і останні герметично закривають.

Приклад 2: Гранули опіатного агоніста/гранули антагоніста пролонгованої дії (пресовані у таблетки)

Нижче наведено опис одержання таблеток пролонгованої дії, які містять гідрохлорид морфіну і гідрохлорид налоксону, де обидва активні інгредієнти представлені як гранули. Гранули, які містять морфін і налоксон, диспергують у матриці пролонгованої дії. Гранули змішують із розплавленим воском (стеариловий спирт) для одержання вкритих воском гранул, які згодом подрібнюють, змішують з іншими наповнювачами і пресують з одержанням таблеток.

Склад:

Інгредієнт	Кількість на одиницю (мг)	Кількість на партію (г)
Гідрохлорид морфіну	10,0	11,00
Гідрохлорид налоксону	0,50	0,55
Лактоза, одержана шляхом розпилювального сушіння	68,75	75,62
Повідон	5,00	5,50
Еудрагіт RS 30D (маса матеріалу у сухому стані)	10,00	11,00
Триацетин	2,00	2,20
Стеариловий спирт	25,00	27,50
Стеарат магнію	1,25	1,38
Опадрай (Opadry) білий	5,00	5,50
Дистильована вода		31,16*
Разом	127,5	140,25

* Залишається у продукті лише як залишкова волога

Метод:

Подрібнення: Еудрагіт розм'якшують триацетином шляхом перемішування, і у цьому розчині розчиняють гідрохлорид налоксону.

Гранулювання: Гідрохлориду морфіну, лактозу, яку одержали шляхом розпилювального сушіння, і повідон завантажують у гранулятор із псевдозрідженим шаром, і додають розчин, який одержали на попередній стадії.

Подрібнення: Гранули пропускають через млин з обертовим вентилятором.

Сушіння: Якщо вміст вологи у гранулах є надто високим, їх сушать.

Покриття воском: Гранули покривають воском шляхом додання розплавленого стеарилового спирту під час змішування.

Охолодження: Покриті воском гранули охоло-

джують у сушарці із псевдозрідженим шаром.

Подрібнення: Охолоджені і вкриті воском гранули пропускають через млин з обертовим вентилятором.

Змішування: Подрібнені і вкриті воском гранули змішують зі стеаратом магнію.

Пресування: Одержані гранули пресують за допомогою таблетувального преса.

Нанесення покриття: Опадрай білий диспергують у дистильованій воді для одержання покривного розчину, який наносять на серцевину таблеток.

Приклад 3: Таблетки у твердих желатинових капсулах з екструдатом опіатних агоніста та антагоніста

Склад:

Інгредієнт	Кількість/одиницю (мг)	Кількість/партію (г)
Гідрохлорид морфіну	12,0	120,00
Еудрагіт NE 30 D	76,0	760,0
Етилцелюлоза	4,5	45,0
Стеариловий спирт	27,0	270,0
Гідрохлорид налоксону	0,5	5,0
Тверда желатинова капсула	+	+
Разом	120,0	1200,0