(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201792345 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.05.31

(22) Дата подачи заявки
2016.04.22

(51) Int. Cl. ***A61K 9/16*** (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(54) ЗАЩИЩЕННАЯ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ЭКСТРАКЦИИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

(31) **15165064.5**
(32) **2015.04.24**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2016/058981**
(87) **WO 2016/170097 2016.10.27**

(71) Заявитель:
ГРЮНЕНТАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Вениг Клаус, Гайслер Аня, Денкер Яна, Барншайд Лутц (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к защищенной от применения не по назначению фармацевтической лекарственной форме, содержащей совокупность частиц, которые включают фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид и разрыхлитель; при этом фармакологически активное соединение распределено в матрице, содержащей полиалкиленоксид и разрыхлитель; при этом содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас.% из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; при этом содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас.% из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; и при этом лекарственная форма обеспечивает в условиях in vitroнемедленное высвобождение фармакологически активного соединения в соответствии с Европейской Фармакопеей.

201792345 A1

201792345 A1

ЗАЩИЩЕННАЯ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ НЕ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА С НЕМЕДЛЕННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ И УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ЭКСТРАКЦИИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

[0001] Изобретение относится к защищенной от применения не по назначению фармацевтической лекарственной форме, содержащей совокупность частиц, которые содержат фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид, и разрыхлитель; где фармакологически активное соединение распределено в матрице, содержащей полиалкиленоксид и разрыхлитель; где содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; и где лекарственная форма в условиях *in vitro* обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения в соответствии с Европейской Фармакопеей.

[0002] Большое количество фармакологически действующих веществ обладают потенциалом для злоупотребления или применения не по назначению, т.е., они могут применяться для получения эффектов, которые не соответствуют их предписанному применению. Таким образом, например, опиоидами, которые демонстрируют отличную эффективность для преодоления сильной и очень сильной боли, часто злоупотребляют, с тем, чтобы вызвать эйфорические состояния, подобные опьянению. В частности, соответственно, злоупотребляют активными веществами, которые имеют психотропное действие.

[0003] Для того, чтобы получить возможность злоупотребления, соответствующие лекарственные формы, такие как таблетки или капсулы, раздрабливаются, например, размалываются лицом, злоупотребляющим наркотиками, затем из полученного таким образом порошка экстрагируют активное вещество, предпочтительно применяя водную жидкость, и после необязательной фильтрации через хлопковую вату или целлюлозную вату, полученный раствор вводят парентерально, в частности, внутривенно. Этот вид приёма приводит к даже более быстрому распространению активного вещества в

организме, по сравнению с пероральным злоупотреблением, с желаемым для злоупотребляющего наркотиками лица результатом, а именно эмоциональным и физическим подъёмом. Этот эмоциональный и физический подъём или подобное опьянению состояние эйфории также достигаются, если превращенную в порошок лекарственную форму вводят назально, т.е., втягивают носом.

[0004] Для предотвращения злоупотребления лекарственными средствами были разработаны различные концепции.

[0005] Было предложено включать в лекарственные формы вызывающие отвращение вещества и/или антагонисты, таким образом, чтобы они производили свое вызывающее отвращение и/или антагонизирующее действие только тогда, когда нарушается целостность лекарственной формы. Однако, присутствие таких вызывающих отвращение веществ в принципе не желательно, и существует необходимость обеспечивать достаточную защищенность от применения не по назначению, не задействуя при этом вызывающие отвращение вещества и/или антагонисты.

[0006] Другая концепция предотвращения злоупотребление основывается на механических свойствах фармацевтических лекарственных форм, в частности, повышенный предел прочности на разрыв (сопротивление раздавливанию). Основное преимущество таких фармацевтических лекарственных форм состоит в том, что измельчение, в частности, превращение в порошок, с помощью традиционных средств, таких как измельчение в ступке или дробление с помощью молотка, является невозможным, или по меньшей мере значительно затруднено. Таким образом, превращение лекарственных форм в порошок с помощью средств, которые обычно доступны потенциальному лицу, злоупотребляющему наркотиками, необходимое для злоупотребления, предотвращается или по меньшей мере усложняется.

[0007] . Такие фармацевтические лекарственные формы являются полезными для предотвращения злоупотребления фармакологически действующим веществом, которое содержится в них, поскольку они не могут быть превращены в порошок с помощью традиционных средств и, таким образом, не могут вводиться в порошкообразном виде, например, назально. Механические свойства, в частности, высокий предел прочности на разрыв указанных фармацевтических лекарственных форм придает им защиту от применения не по назначению. В связи с такими защищенными от применения не по назначению

фармацевтическими лекарственными формами могут быть упомянуты, например, WO 2005/016313, WO 2005/016314, WO 2005/ 063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, WO 2006/082099, и WO2009/092601.

[0008] Указанные лекарственные формы, которые защищены от злоупотребления, отличаются контролированным, предпочтительно ретардированным высвобождение действующего вещества, которое имеет потенциал для злоупотребления. Однако, быстрое высвобождение действующего вещества является необходимым для множества терапевтических применения, например, для снятия боли с применением активных веществ, обладающих потенциалом злоупотребления.

[0009] WO 2008/033523 раскрывает фармацевтическую композицию, которая может включать гранулят, который может включать по меньшей мере одно фармацевтически действующее вещество, которым могут злоупотреблять. Частица содержит как растворимый в спирте, так и нерастворимый в спирте, и по меньшей мере частично растворимый в воде материал. Оба материала гранулируют в присутствие спирта и воды. Гранулят может также содержать покрытие на грануляте, которое демонстрирует сопротивление раздавливанию. Отложение материала на гранулах выполняют с применением растворителя на основе спирта.

[0010] WO 2008/107149 (US 2009/004267) раскрывает состоящие из множества частиц лекарственные формы с затрудненным злоупотреблением, которые содержат одно или большее количество активных веществ, которые имеют потенциал для злоупотребления, по меньшей мере один синтетический или природный полимер, и по меньшей мере один разрыхлитель, где при этом отдельные частицы фармацевтической лекарственной формы, которые имеют предел прочности на разрыв, который составляет по меньшей мере 500 Н, и высвобождение действующего вещества, которое составляет по меньшей мере 75% по истечении 45 минут. Проиллюстрированные на примере капсулы обеспечивают быстрое высвобождение фармакологически активного соединения. Предпочтительно, твёрдые частицы не содержат разрыхлителя. Когда же разрыхлитель содержится в твёрдых частицах, то его содержание, скорее всего, является низким. Данная публикация не содержит какой-либо информации о том, что помимо своего действия распадаемости, разрыхлитель может иметь какой-

либо благоприятное воздействие в отношении защищенности от применения не по назначению, такой как устойчивость к экстракции растворителями.

[0011] WO 2010/140007 раскрывает лекарственные формы, содержащие экструдированные из расплава частицы, содержащие лекарственное средство, где указанные экструдированные из расплава частицы представлены в виде дисперсной фазы в матрице. При этом лекарственные формы обеспечивают пролонгированное высвобождение действующего вещества.

[0012] WO 2013/017242 и WO 2013/017234 раскрывают защищенную от применения не по назначению таблетку, содержащую матричный материал в количестве, которое составляет более одной трети от общей массы таблетки; и множество твёрдых частиц в количестве, составляющем менее двух третьих от общей массы таблетки; где указанные твёрдые частицы содержат фармакологически активное соединение и полиалкиленоксид; и образуют дисперсную фазу в пределах матричного материала. Матричный материал может содержать разрыхлитель. При этом данная публикация не содержит какой-либо информации о том, что помимо своего действия распадаемости, разрыхлитель может иметь какой-либо благоприятное воздействие в отношении защищенности от применения не по назначению, такой как устойчивость к экстракции растворителями.

[0013] WO2014/190440 относится к применяемой перорально, защищенной от злоупотребления фармацевтической лекарственной форме с немедленным высвобождением, содержащей: по меньшей мере одно фармацевтически действующее вещество, которым могут злоупотреблять; по меньшей мере одно гелеобразующее полимерное соединение, выбранное из группы, состоящей из: полисахаридов, сахаров, полученных из сахара спиртов, крахмалов, производных крахмала, производных целлюлозы, каррагинана, пектина, альгината натрия, геллановой камеди, ксантановой камеди, полоксамера, карбопола, кристаллического полиэтиленоксида, повидона, гидроксипропилметилцеллюлозы, гипромеллозы, и их комбинаций; по меньшей мере один разрыхлитель и необязательно по меньшей мере одно поверхностно-активное вещество, где указанная лекарственная форма демонстрируют свойства, относящиеся к противодействию злоупотреблению посредством инъекции или интраназальной ингаляции в результате нарушения целостности лекарственной

формы и подвержения действию водной, спиртовой, кислотной и основной среды.

[0014] US 2010/0092553 раскрывает твёрдые, состоящие из множества частиц, пероральные лекарственные формы, чей состав и структура даёт возможность предотвращать применение не по назначению. Микрочастицы имеют очень толстый слой покрытия, который обеспечивает модифицированное высвобождение действующего вещества и одновременно обеспечивает покрытые микрочастицы сопротивлением раздавливанию, противодействуя таким образом применению не по назначению.

[0015] Однако, свойства указанных защищенных от применения не по назначению лекарственных форм не являются удовлетворительными во всех отношениях. Существует необходимость в защищенных от применения не по назначению лекарственных формах, которые обладают сопротивлением раздавливанию и высвобождают фармакологически активное соединение как можно быстрее (немедленное высвобождение), т.е., должны демонстрировать постепенное повышение, которое достигает 85 % - 100 % за 30 - 45 минут или раньше. Когда при этом пытаются нарушить целостность лекарственной формы, для того чтобы получить лекарственную форму, подходящую для злоупотребления посредством внутривенного введения, то жидкая часть лекарственной формы, которая может отделяться от остальной части с помощью шприца, должна быть настолько малой, насколько это возможно, например, должна содержать самое большее 10 мас. % фармакологически активного соединения, первоначально содержащейся в лекарственной форме.

[0016] Задача изобретения состоит в предоставлении защищенных от применения не по назначению фармацевтических лекарственных форм, которые обеспечивают быстрое высвобождение фармакологически активного соединения, и которые имеют преимущества, по сравнению с защищенными от применения не по назначению фармацевтическими лекарственными формами уровня техники.

[0017] Указанная задача была достигнута посредством формулы изобретения.

[0018] Изобретение относится к защищенной от применения не по назначению фармацевтической лекарственной форме, предпочтительно, для перорального применения, содержащей совокупность частиц, которые включают фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид, и разрыхлитель; где

фармакологически активное соединение распределено в матрице, содержащей полиалкиленоксид и разрыхлитель; при этом содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; где при этом содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; и где лекарственная форма в условиях *in vitro* обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения в соответствии с Европейской Фармакопеей.

[0019] Неожиданно было выявлено, что при этом могут быть предоставлены защищенные от применения не по назначению лекарственные формы, которые, с одной стороны, обеспечивают немедленное высвобождение фармакологически активного соединения и которые, с другой стороны, обеспечивают улучшенную защищенность от применения не по назначению, в частности, в отношении устойчивости к экстракции растворителями.

[0020] Фигура 1 иллюстрирует изменение параметров частиц, содержащихся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают испытанию на прочность, в частности, их способности подвергаться деформации.

[0021] Фигура 2 иллюстрирует изменение параметров традиционных частиц, когда их подвергают испытанию на прочность.

[0022] Фигура 3 показывает данные о растворении *in vitro* таблеток, содержащих пеллеты.

[0023] Фигура 4 показывает данные о растворении *in vitro* капсул, содержащих пеллеты.

[0024] Как его используют в этой заявке, термин "фармацевтическая лекарственная форма" относится к фармацевтической единице, содержащей фармакологически активное соединение, и которую обычно вводят пациенту, или которую пациент принимает, предпочтительно перорально.

[0025] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой капсулу или таблетку. Частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме, и/или фармацевтическая лекарственная форма как таковая, могут быть покрыты плёночной оболочкой.

[0026] Фармацевтическая лекарственная форма может прессоваться или формоваться во время своего изготовления, и при этом она может быть практически любого размера, формы, иметь любую массу, и цвет. Большинство фармацевтических лекарственных форм предназначены для глотания целиком и, соответственно, предпочтительные фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением разработаны для перорального применения. Однако, в качестве альтернативы, фармацевтические лекарственные формы могут растворяться во рту, разжёвываться, или растворяться или диспергироваться в жидкости или пище перед глотанием, и некоторые из них могут помещаться в полость тела. Таким образом, в качестве альтернативы, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением может быть предназначена для трансбуккального, транслингвального, ректального или вагинального применения. Имплантаты также являются возможными.

[0027] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно может быть упомянута как лекарственная форма MUPS (*multiple unit pellet system - таблетки из микрокапсул с активным веществом, мультипартикулярные системы доставки*). В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением является монолитной. В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением не является монолитной. В этом отношении, монолитная предпочтительно означает то, что фармацевтическая лекарственная форма сформирована или состоит из материала без соединений или бороздок, или состоит из или составляет лекарственную форму для однократного приёма.

[0028] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит все ингредиенты в плотной компактной единице дозирования, которая по сравнению с капсулами имеет сравнительно высокую плотность. В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит все ингредиенты в капсуле, которая по сравнению с плотной компактной единицей дозирования имеет сравнительно низкую плотность.

[0029] Преимущество фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением состоит в том, что одинаковые частицы могут смешиваться со вспомогательными веществами в разных количествах для того, чтобы таким образом получать фармацевтические лекарственные формы с разным содержанием активного вещества. Другое преимущество фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением состоит в том, что разные частицы могут смешиваться друг с другом, с тем, чтобы таким образом получать фармацевтические лекарственные формы разных свойств, например, с разными скоростями высвобождения, разными фармакологически действующими веществами, и подобное.

[0030] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно имеет общую массу в диапазоне, который составляет 0,01 - 1,5 г, более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,05 - 1,2 г, ещё более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,1 г - 1,0 г, ещё более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,2 г - 0,9 г, и наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,3 г - 0,8 г. В предпочтительном варианте осуществления, общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в пределах диапазона, который составляет 500±450 мг, более предпочтительно 500±300 мг, ещё более предпочтительно 500±200 мг, ещё более предпочтительно 500±150 мг, наиболее предпочтительно 500±100 мг, и в частности 500±50 мг. В другом предпочтительном варианте осуществления, общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в пределах диапазона, который составляет 600±450 мг, более предпочтительно 600±300 мг, ещё более предпочтительно 600±200 мг, ещё более предпочтительно 600±150 мг, наиболее предпочтительно 600±100 мг, и в частности 600±50 мг. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в пределах диапазона, который составляет 700±450 мг, более предпочтительно 700±300 мг, ещё более предпочтительно 700±200 мг, ещё более предпочтительно 700±150 мг, наиболее предпочтительно 700±100 мг, и в частности 700±50 мг. При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, общая масса фармацевтической лекарственной формы находится в пределах диапазона, который составляет 800±450 мг, более предпочтительно 800±300 мг, ещё более предпочтительно

800±200 мг, ещё более предпочтительно 800±150 мг, наиболее предпочтительно 800±100 мг, и в частности 800±50 мг.

[0031] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой круглую фармацевтическую лекарственную форму, предпочтительно, имеющую диаметр, который составляет, например, 11 мм или 13 мм. Фармацевтические лекарственные формы этого варианта осуществления предпочтительно имеют диаметр в диапазоне, который составляет 1 мм - 30 мм, в частности, в диапазоне, который составляет 2 мм - 25 мм, в частности, 5 мм - 23 мм, даже в частности, 7 мм - 13 мм; и толщину в диапазоне, который составляет 1,0 мм - 12 мм, в частности, в диапазоне, который составляет 2,0 мм - 10 мм, даже в частности, от 3,0 мм до 9,0 мм, даже, в частности, более предпочтительно, от 4,0 мм до 8,0 мм.

[0032] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой овальную фармацевтическую лекарственную форму, предпочтительно, имеющую длину, которая составляет, например, 17 мм, и ширину, которая составляет, например, 7 мм. В предпочтительных вариантах осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением имеет длину, которая составляет, например, 22 мм, и ширину, которая составляет, например, 7 мм; или длину, которая составляет 23 мм, и ширину, которая составляет 7 мм; при этом указанные варианты осуществления являются особенно предпочтительными для капсул. Фармацевтические лекарственные формы этого варианта осуществления предпочтительно имеют протяжённость по длине (продольную протяжённость), составляющую 1 мм - 30 мм, в частности, находящуюся в диапазоне, который составляет 2 мм - 25 мм, в частности, 5 мм - 23 мм, даже в частности, 7 мм - 20 мм; а также ширину в диапазоне, который составляет 1 мм - 30 мм, в частности, в диапазоне, который составляет 2 мм - 25 мм, в частности, 5 мм - 23 мм, даже в частности, 7 мм - 13 мм; и толщину в диапазоне, который составляет 1,0 мм - 12 мм, в частности, в диапазоне, который составляет 2,0 мм - 10 мм, даже в частности, от 3,0 мм до 9,0 мм, даже, в частности, более предпочтительно, от 4,0 мм до 8,0 мм.

[0033] Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением необязательно могут быть обеспечены, частично или полностью, традиционным покрытием. Фармацевтические лекарственные формы в

соответствии с изобретением предпочтительно покрывают плёночной оболочкой из традиционных композиций плёночной оболочки. Подходящие материалы покрытия являются коммерчески доступными, например, под торговыми марками Opadry® и Eudragit®.

[0034] Примеры подходящих материалов включают сложные эфиры целлюлозы и простые эфиры целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (МЦ), гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза (ГПЦ), гидроксиэтилцеллюлоза (ГЭЦ), натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ), поли(мет)акрилаты, такие как сополимеры аминоалкилметакрилата, сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимеры метилметакрилата и метакриловой кислоты; виниловые полимеры, такие как поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетат; и природные плёнкообразователи.

[0035] В особо предпочтительном варианте осуществления, покрытие является растворимым в воде. В предпочтительном варианте осуществления, покрытие основано на поливиниловом спирте, например, частично гидролизованном поливиниловом спирте, и может дополнительно содержать полиэтиленгликоль, такой как макрогол 3350, и/или пигменты. В другом предпочтительном варианте осуществления, покрытие основано на гидроксипропилметилцеллюлозе, предпочтительно гипромеллозе типа 2910, имеющей вязкость, которая составляет 3 - 15 мПас.

[0036] Покрытие может быть устойчивым к желудочным сокам и растворяться в зависимости от значения pH среды высвобождения. С помощью этого покрытия, является возможным обеспечивать, чтобы фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением проходила через желудок нерастворенной, и активное соединение высвобождалось только в кишечнике. Покрытие, которое является устойчивым к желудочным сокам, предпочтительно растворяется при значении pH в диапазоне между 5 и 7,5,

[0037] Покрытие также может применяться, например, для того чтобы улучшить эстетическое впечатление и/или вкус фармацевтических лекарственных форм и лёгкость, с которой они могут глотаться. Покрытие фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением может также служить другим целям, например, для улучшения стабильности и продления срока годности. Подходящие составы покрытий содержат плёнкообразующий полимер, такой как, например, поливиниловый спирт или гидроксипропилметилцеллюлозу, например,

гипромеллозу, пластификатор, такой как, например, гликоль, например, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, придающее непрозрачность вещество, такое как, например, диоксид титана, и вещество для придания гладкости плёночной оболочке, такой как, например, тальк. Подходящими растворителями покрытия являются вода, а также органические растворители. Примерами органических растворителей являются спирты, например, этанол или изопропанол, кетоны, например, ацетон, или галогенизированные углеводороды, например, метиленхлорид. Покрытые фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением предпочтительно изготавливают таким образом, что вначале изготавливают сердцевины, и впоследствии указанные сердцевины покрывают, применяя традиционные методы, такие как покрытие в поддоне для нанесения покрытий.

[0038] В частности, перечень субъектов, которым могут вводиться фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением, не ограничивается. Предпочтительно, субъектами являются животные, более предпочтительно люди.

[0039] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит совокупность частиц. Частицы содержат фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид и разрыхлитель. Предпочтительно, фармакологически активное соединение распределено в полиалкиленоксиде и разрыхлителе.

[0040] Для целей описания, термин "частица" относится к дискретной массе материала, который является твёрдым, например, при температуре 20 °C или при комнатной температуре, или при температуре окружающей среды. Предпочтительно частица является твёрдой при температуре 20 °C. Предпочтительно, частицы представляют собой монолиты. Предпочтительно, фармакологически активное соединение и полиалкиленоксид однородно и равномерно распределены в частицах, таким образом, что частицы не содержат каких-либо частей, где, либо фармакологически активное соединение присутствует при отсутствии полиалкиленоксида, либо где полиалкиленоксид присутствует при отсутствии фармакологически активного соединения.

[0041] В случае, когда частицы покрыты плёночной оболочкой, полиалкиленоксид предпочтительно однородно распределен в сердцевине фармацевтической лекарственной формы, т.е. плёночная оболочка

предпочтительно не содержит полиалкиленоксида, но необязательно содержит полиалкиленгликоль, который отличается от полиалкиленоксида своей более низкой молекулярной массой. Тем не менее, плёночная оболочка как таковая может, конечно, содержать один или большее количество полимеров, которые, однако, предпочтительно отличаются от полиалкиленоксида, который содержится в сердцевине.

[0042] Частицы имеют макроскопический размер, обычно средний диаметр находится в пределах диапазона, который составляет от 100 мкм до 1500 мкм, предпочтительно 200 мкм - 1500 мкм, более предпочтительно 300 мкм - 1500 мкм, ещё более предпочтительно 400 мкм - 1500 мкм, наиболее предпочтительно 500 мкм - 1500 мкм, и в частности 600 мкм - 1500 мкм.

[0043] Предпочтительно, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением составляет самое большее 65 мас. %, более предпочтительно самое большее 60 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 55 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 50 мас. %, наиболее предпочтительно самое большее 45 мас. % и в частности самое большее 40 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0044] Предпочтительно, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением составляет по меньшей мере 2,5 мас. %, по меньшей мере 3,0 мас. %, по меньшей мере 3,5 мас. % или по меньшей мере 4,0 мас. %; более предпочтительно по меньшей мере 4,5 мас. %, по меньшей мере 5,0 мас. %, по меньшей мере 5,5 мас. % или по меньшей мере 6,0 мас. %; наиболее предпочтительно по меньшей мере 6,5 мас. %, по меньшей мере 7,0 мас. %, по меньшей мере 7,5 мас. % или по меньшей мере 8,0 мас. %; и в частности по меньшей мере 8,5 мас. %, по меньшей мере 9,0 мас. %, по меньшей мере 9,5 мас. % или по меньшей мере 10 мас. %; из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0045] В предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 10±7,5 мас. %, более предпочтительно 10±5,0 мас. %, ещё более предпочтительно 10±4,0 мас. %, ещё более предпочтительно 10±3,0 мас. %, наиболее предпочтительно 10±2,0 мас. %, и в частности 10±1,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической

лекарственной формы. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 15±12,5 мас.%, более предпочтительно 15±10 мас. %, ещё более предпочтительно 15±8,0 мас. %, ещё более предпочтительно 15±6,0 мас. %, наиболее предпочтительно 15±4,0 мас. %, и в частности 15±2,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 20±17,5 мас. %, более предпочтительно 20±15 мас. %, ещё более предпочтительно 20±12,5 мас. %, ещё более предпочтительно 20±10 мас. %, наиболее предпочтительно 20±7,5 мас. %, и в частности 20±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы. При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 25±17,5 мас. %, более предпочтительно 25±15 мас. %, ещё более предпочтительно 25±12,5 мас. %, ещё более предпочтительно 25±10 мас. %, наиболее предпочтительно 25±7,5 мас. %, и в частности 25±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 30±17,5 мас.%, более предпочтительно 30±15 мас. %, ещё более предпочтительно 30±12,5 мас. %, ещё более предпочтительно 30±10 мас. %, наиболее предпочтительно 30±7,5 мас. %, и в частности 30±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание частиц в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением находится в пределах диапазона, который составляет 35±17,5 мас. %, более предпочтительно 35±15 мас. %, ещё более предпочтительно 35±12,5 мас. %, ещё более предпочтительно 35±10 мас. %, наиболее предпочтительно 35±7,5 мас. %, и в частности 35±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0046] Форма частиц не является особо ограниченной. Поскольку частицы предпочтительно получают посредством экструзии из горячего расплава, то предпочтительные частицы, которые присутствуют в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, являются в основном цилиндрическими по форме. По этой причине, диаметром таких частиц является диаметр их круглого поперечного сечения. Цилиндрическая форма является результатом процесса экструзии, в соответствии с которым диаметр круглого поперечного сечения зависит от размеров экструзионной матрицы, и длина цилиндров зависит от длины нарезания, в соответствии с которой экструдированную полосу материала предпочтительно нарезают на куски большей или меньшей заранее установленной длины.

[0047] Пригодность цилиндрических, т.е., сферических частиц для изготовления фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением является неожиданным. Обычно, соотношение сторон упоминается как важная мера сферической формы. Соотношение сторон определяется как соотношение максимального диаметра (d_{max}) и его ортогонального диаметра Фере. Для несферических частиц, соотношение сторон имеет значения выше 1. Чем меньше значение, тем более сферической является частица. Соотношения сторон ниже 1,1 обычно считаются удовлетворительными, однако, соотношения сторон выше 1,2 обычно считаются не подходящими для изготовления традиционных фармацевтических лекарственных форм. Изобретатели неожиданно выявили, что при изготовлении фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением, без каких-либо трудностей могут обрабатываться даже частицы, которые имеют соотношения сторон, составляющие выше 1,2 и, что при этом нет необходимости обеспечивать сферические частицы. В предпочтительном варианте осуществления, соотношение сторон частиц составляет самое большее 1,40, более предпочтительно самое большее 1,35, ещё более предпочтительно самое большее 1,30, ещё более предпочтительно самое большее 1,25, даже более предпочтительно самое большее 1,20, наиболее предпочтительно самое большее 1,15, и в частности самое большее 1,10. В другом предпочтительном варианте осуществления, соотношение сторон частиц составляет по меньшей мере 1,10, более предпочтительно по меньшей мере 1,15, ещё более предпочтительно по меньшей мере 1,20, ещё более предпочтительно по меньшей мере 1,25, даже

более предпочтительно по меньшей мере 1,30, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1,35, и в частности по меньшей мере 1,40.

[0048] Частицы в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением имеют макроскопический размер, т.е. обычно имеют средний размер частиц, который составляет по меньшей мере 50 мкм, более предпочтительно по меньшей мере 100 мкм, ещё более предпочтительно по меньшей мере 150 мкм или по меньшей мере 200 мкм, ещё более предпочтительно по меньшей мере 250 мкм или по меньшей мере 300 мкм, наиболее предпочтительно по меньшей мере 400 мкм или по меньшей мере 500 мкм, и в частности по меньшей мере 550 мкм или по меньшей мере 600 мкм.

[0049] Предпочтительные частицы имеют среднюю длину и средний диаметр, которые составляет 1000 мкм или меньше. Когда частицы получают в результате экструзии, то "длина" частиц представляет собой протяжённость частиц, которая является параллельной направлению экструзии. "Диаметр" частиц представляет собой наибольшую протяжённость, которая является перпендикулярной направлению экструзии.

[0050] В частности, предпочтительные частицы имеют средний диаметр, составляющий менее 1000 мкм, более предпочтительно меньше 800 мкм, ещё более предпочтительно меньше 650 мкм. Особенно предпочтительные частицы имеют средний диаметр, составляющий меньше 700 мкм, в частности, меньше 600 мкм, ещё в частности, меньше 500 мкм, например, меньше 400 мкм. В частности, предпочтительные частицы имеют средний диаметр в диапазоне 200 - 1000 мкм, более предпочтительно 400 - 800 мкм, ещё более предпочтительно 450 - 700 мкм, ещё более предпочтительно 500 - 650 мкм, например, 500 - 600 мкм. Дополнительно предпочтительные частицы имеют средний диаметр, который находится в диапазоне между 300 мкм и 400 мкм, в диапазоне между 400 мкм и 500 мкм, или в диапазоне между 500 мкм и 600 мкм, или в диапазоне между 600 мкм и 700 мкм или в диапазоне между 700 мкм и 800 мкм.

[0051] Предпочтительные частицы, которые присутствуют в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, имеют среднюю длину, составляющую менее 1000 мкм, предпочтительно среднюю длину меньше 800 мкм, ещё более предпочтительно среднюю длину меньше 650 мкм, например, длину, которая составляет 800 мкм, 700 мкм, 600 мкм, 500 мкм, 400 мкм или 300 мкм. Особенно предпочтительные частицы имеют

среднюю длину меньше 700 мкм, в частности, меньше 650 мкм, ещё в частности, меньше 550 мкм, например, меньше 450 мкм. По этой причине, предпочтительные частицы, в частности, имеют среднюю длину в диапазоне 200 - 1000 мкм, более предпочтительно в диапазоне 400 - 800 мкм, ещё более предпочтительно 450 - 700 мкм, ещё более предпочтительно 500 - 650 мкм, например, 500 - 600 мкм. Минимальную среднюю длину микрочастиц определяют на стадии нарезания, и она может составлять, например, 500 мкм, 400 мкм, 300 мкм или 200 мкм.

[0052] В предпочтительном варианте осуществления, частицы имеют (I) средний диаметр, который составляет 1000±300 мкм, более предпочтительно 1000±250 мкм, ещё более предпочтительно 1000±200 мкм, ещё более предпочтительно 1000±150 мкм, наиболее предпочтительно 1000±100 мкм, и в частности 1000±50 мкм; и/или (II) среднюю длину, которая составляет 1000±300 мкм, более предпочтительно 1000±250 мкм, ещё более предпочтительно 1000±200 мкм, ещё более предпочтительно 1000±150 мкм, наиболее предпочтительно 1000±100 мкм, и в частности 1000±50 мкм.

[0053] Размер частиц могут определять посредством любого традиционного метода, известного в данной области, например, посредством рассеяния лазерного излучения, ситового анализа, оптической микроскопии или анализа изображений.

[0054] Предпочтительно, совокупность частиц, которая содержится в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, имеет среднеарифметическую массу, которая далее упоминается как "сам", где по меньшей мере 70 %, более предпочтительно по меньшей мере 75 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 80 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 85 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90 % и в частности по меньшей мере 95 % отдельных частиц, которые содержатся в указанной совокупности частиц, имеют присущую им массу в пределах диапазона, который составляет сам±30 %, более предпочтительно сам±25 %, ещё более предпочтительно сам±20 %, ещё более предпочтительно сам±15 %, наиболее предпочтительно сам±10 %, и в частности сам±5 %. Например, если фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит совокупность из 100 частиц, и сам указанной совокупности частиц составляет 1,00 мг, то по меньшей мере 75 отдельных частиц (т.е. 75 %) имеют присущую им

массу в пределах диапазона, который составляет от 0,70 до 1,30 мг (1,00 мг ±30%).

[0055] В предпочтительном варианте осуществления, частицы плёночной оболочкой не покрывают.

[0056] В другом предпочтительном варианте осуществления, частицы покрывают плёночной оболочкой. Неожиданно было выявлено, что в случае, когда частицы покрывают плёночной оболочкой, время распадаемости и/или высвобождение действующего вещества из фармацевтических лекарственных форм может дополнительно ускоряться, что в частности, является важным для фармацевтических лекарственных форм с немедленным высвобождением действующего вещества.

[0057] Необязательно, частицы в соответствии с изобретением могут обеспечиваться, частично или полностью, традиционным покрытием. Предпочтительно, частицы в соответствии с изобретением покрывают плёночной оболочкой, имеющей традиционный состав плёночной оболочки. Подходящие материалы покрытия являются коммерчески доступными, например, под торговыми марками Opadry® и Eudragit®.

[0058] В случае, когда частицы покрывают плёночной оболочкой, содержание высушенной плёночной оболочки предпочтительно самое большее составляет 5 мас. %, более предпочтительно самое большее 4 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 3,5 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 3 мас. %, наиболее предпочтительно самое большее 2,5 мас. %, и в частности самое большее 2 мас. %, из расчёта общей массы частиц. В особо предпочтительном варианте осуществления, повышение массы из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц (непокрытый исходный материал) находится в пределах диапазона, который составляет от 3,0 до 4,7 мас. %, более предпочтительно 3,1 - 4,6 мас. %, ещё более предпочтительно 3,2 - 4,5 мас. %, ещё более предпочтительно 3,3 - 4,4 мас. %, наиболее предпочтительно 3,4 - 4,3 мас. %, и в частности 3,5 - 4,2 мас. %.

[0059] Защищенная от применения не по назначению фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит совокупность частиц, которые включают фармакологически активное соединение. Частицы при этом содержат по меньшей мере фармакологически активное соединение,

полиалкиленоксид и разрыхлитель. Однако, предпочтительно, частицы содержат дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества, такие как ингибиторы окисления и пластификаторы.

[0060] Фармакологически активное соединение распределено в матрице, содержащей полиалкиленоксид и разрыхлитель. Другими словами, полиалкиленоксид и разрыхлитель образуют матрицу, в которую включено фармакологически активное соединение.

[0061] Фармакологически активное соединение не особо ограничивают. Предпочтительно, фармакологически активное соединение представляет собой опиоид.

[0062] В предпочтительном варианте осуществления, частицы и фармацевтическая лекарственная форма, соответственно, содержат только одно фармакологически активное соединение. В другом предпочтительном варианте осуществления, частицы и фармацевтическая лекарственная форма, соответственно, содержат комбинацию двух или большего количества фармакологически активных соединений.

[0063] Предпочтительно, фармакологически активное соединение представляет собой действующее вещество, имеющее потенциал для злоупотребления. Действующие вещества, имеющие потенциал для злоупотребления, являются известными специалисту в данной области, и включают, например, транквилизаторы, стимуляторы, барбитураты, наркотические вещества, опиоиды или опиоидные производные.

[0064] Предпочтительно, фармакологически активное соединение демонстрирует психотропное действие.

[0065] Предпочтительно, фармакологически активное соединение выбирают из группы, состоящей из опиатов, опиоидов, стимуляторов, транквилизаторов, и других наркотических веществ.

[0066] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой опиоид. В соответствии с классификацией АТХ (*АТХ - анатомо-терапевтическо-химическая*), опиоиды подразделяются на природные алкалоиды опия, производные фенилпиперидина, производные дифенилпропиламина, производные бензоморфана, производные орипавина, производные морфинана и другие.

[0067] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой стимулятор. Стимуляторы представляют собой психоактивные вещества, которые вызывают временное улучшение либо умственных, либо физических функций, либо тех и других. Примеры указанных эффектов могут включать повышенную бодрость, двигательную активность, и концентрацию внимания. Предпочтительные стимуляторы представляют собой производные фенилэтиламина. В соответствии с классификацией АТХ, стимуляторы включены в разные классы и группы, например, психоаналептики, в частности психостимуляторы, вещества, применяемые при СДВГ (*синдром дефицита внимания при гиперактивности*), а также ноотропы, в частности, симпатомиметики центрального действия; а также, например, назальные лекарственные формы, в частности, назальные антиконгестанты для системного применения, в частности, симпатомиметики.

[0068] Следующие опиаты, опиоиды, стимуляторы, транквилизаторы или другие наркотические вещества представляют собой вещества с психотропным действием, т.е. они имеют потенциал злоупотребления и, как следствие, предпочтительно содержатся в фармацевтической лекарственной форме и частицах в соответствии с изобретением, соответственно: алфентанил, аллобарбитал, аллилпродин, альфапродин, алпразолам, амфепрамон, амфетамин, амфетаминил, амобарбитал, анилеридин, апокодеин, аксомадол, барбитал, бемидон, бензилморфин, безитрамид, бромазепам, бротизолам, бупренорфин, бутобарбитал, буторфанол, камазепам, карфентанил, катин/D-норпсевдоэфедрин, цебранопадол, хлордиазепоксид, клобазам клофеданол, клоназепам, клонитазен, клоразепат, клотиазепам, клоксазолам, кокаин, кодеин, циклобарбитал, циклорфан, ципренорфин, делоразепам, дезоморфин, дексамфетамин, декстроморамид, декстропропоксифен, дезоцин, диампромид, диаморфон, диазепам, дигидрокодеин, дигидроморфин, дигидроморфон, дименоксадол, димефетамол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, дронабинол, эптазоцин, эстазолам, этогептазин, этилметилтиамбутен, этил лофлазепат, этилморфин, этонитазен, эторфин, факселадол, фенкамфамин, фенетилин, фенпипрамид, фенпропорекс, фентанил, флудиазепам, флунитразепам, флуразепам, галазепам, галоксазолам, героин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, гидроксиметилморфинан, кетазолам, кетобемидон, левацетилметадол (LAAM), левометадон, леворфанол, леворгенацилморфан,

левоксемацин, лисдексамфетамина димезилат, лофентанил, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, мазиндол, медазепам, мефенорекс, меперидин, мепробамат, метапон, мептазинол, метазоцин, метилморфин, метамфетамин, метадон, метаквалон, 3-метилфентанил, 4-метилфентанил, метилфенидат, метилфенобарбитал, метиприлон, метопон, мидазолам, модафинил, морфин, мирофин, набилон, налбуфен, налорфин, нарцеин, никоморфин, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, норлеворфанол, норметадон, норморфин, норпипанон, опий, оксазепам, оксазолам, оксикодон, оксиморфон, Papaver somniferum, пантопон, пернолин, пентазоцин, пентобарбитал, петидин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, феноперидин, пиминодин, фолкодеин, фенметразин, фенобарбитал, фентермин, пиназепам, пипрадрол, пиритрамид, празепам, профадол, прогептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, псевдоэфедрин, ремифентанил, секбутабарбитал, секобарбитал, суфентанил, тапентадол, темазепам, тетразепам, тилидин (цис и транс), трамадол, триазолам, винилбитал, N-(1-метил-2-пиперидиноэтил)-N-(2-пиридил)пропойными, (1R,2R)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (1R,2R,4S)-2-(диметиламино)метил-4-(*п*-фторбензилокси)-1-(*м*-метоксифенил)циклогексанол, (1R,2R)-3-(2-диметиламинометилциклогексил)фенол, (1S,2S)-3-(3-диметиламино-1-этил-2-метилпропил)фенол, (2R,3R)-1-диметиламино-3(3-метоксифенил)-2-метил-пентан-3-ол, (1RS,3RS,6RS)-6-диметиламинометил-1-(3-метоксифенил)-циклогексан-1,3-диол, предпочтительно в виде рацемата, 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)фенил 2-(4-изобутилфенил)пропионат, 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)фенил 2-(6-метоксинафталин-2-ил)пропионат, 3-(2-диметиламинометилциклогекс-1-энил)-фенил 2-(4-изобутилфенил)пропионат, 3-(2-диметиламинометилциклогекс-1-энил)-фенил 2-(6-метоксинафталин-2-ил)-пропионат, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2-ацетокси-4-трифторметилбензойной кислоты, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-трифторметилбензойной кислоты, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-4-хлор-2-гидроксибензойной кислоты, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-метилбензойной кислоты, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2-гидрокси-4-метоксибензойной кислоты, сложный 3-(2-

диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2-гидрокси-5-нитробензойной кислоты, сложный 3-(2-диметиламинометил-1-гидроксициклогексил)-фениловый эфир (RR-SS)-2',4'-дифтор-3-гидроксибифенил-4-карбоновой кислоты, и соответствующие стереоизомерные соединения, а также в каждом случае их соответствующие производные, физиологически приемлемые энантиомеры, стереоизомеры, диастереомеры и рацематы и их физиологически приемлемые производные, например, простые эфиры, сложные эфиры или амиды, и в каждом случае их физиологически приемлемые соединения, в частности, их соли присоединения кислоты или соли присоединения основания и сольваты, например, гидрохлориды.

[0069] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение выбирают из группы, состоящей из DPI-125, M6G (CE-04-410), ADL-5859, CR-665, NRP290 и сложный себакоилдиналбуфиновый эфир.

[0070] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой опиоид, выбранный из группы, состоящей из оксикодона, гидрокодона, оксиморфона, гидроморфона, морфина, трамадола, тапентадола, цебранопадола и их физиологически приемлемых солей.

[0071] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой стимулятор, выбранный из группы, состоящей из амфетамина, дексамфетамина, дексметилфенидата, атомоксетина, каффеина, эфедрина, фенилпропаноламина, фенилэфрина, фенкамфамина, фенозолона, фенетиллина, метилендиоксиметамфетамина (МДМА), метилендиоксипировалерона (МДПВ), пролинтана, лисдексамфетамина, мефедрона, метамфетамина, метилфенидата, модафинила, никотина, пемолина, фенилпропаноламина, пропилгекседрина, диметиламиламина, и псевдоэфедрина.

[0072] В особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой метилфенидат.

[0073] В другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой лисдексамфетамин.

[0074] В другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой дексметилфенидат.

[0075] Фармакологически активное соединение может присутствовать в виде физиологически приемлемой соли, например, физиологически приемлемой соли присоединения кислоты.

[0076] Физиологически приемлемые соли присоединения кислоты представляют собой формы солей присоединения кислоты, которые традиционно могут быть получены посредством обработки основной формы действующего вещества подходящими органическими и неорганическими кислотами. Действующие вещества, которые содержат кислотный протон, могут быть превращены в их нетоксичные формы солей присоединения металла или амина в результате обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Термин соль присоединения также включает формы присоединения гидратов и растворителя, которые способны образовывать действующие вещества. Примерами таких форм являются, например, гидраты, алкоголяты и подобное.

[0077] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой моногидрат аспартата амфетамина.

[0078] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой сахарат декстроамфетамина.

[0079] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой сульфат декстроамфетамина.

[0080] Неожиданно было выявлено, что содержание фармакологически активного соединения в фармацевтической лекарственной форме и в частицах, соответственно, может быть оптимизировано, с тем, чтобы обеспечить наилучшее соотношение между защищенностью от применения не по назначению, временем распадаемости и высвобождением действующего вещества, концентрацией действующего вещества, технологическими свойствами (в частности, способностью формироваться в таблетки) и соблюдением пациентом режима и схемы лечения.

[0081] Фармакологически активное соединение присутствует в фармацевтической лекарственной форме в терапевтически эффективном количестве. Количество, которое составляет терапевтически эффективное количество, варьируется в зависимости от действующих веществ, которые при

этом применяют, от заболевания, которое при этом лечат, степени тяжести указанного заболевания, пациента, которого при этом лечат, и от частоты приёма.

[0082] Содержание фармакологически активного соединения в фармацевтической лекарственной форме не ограничивается. Доза фармакологически активного соединения, которое предназначено для применения, предпочтительно находится в диапазоне, который составляет от 0,1 мг до 500 мг, более предпочтительно в диапазоне, который составляет 1,0 мг - 400 мг, даже более предпочтительно в диапазоне, который составляет 5,0 мг - 300 мг, и наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 10 мг - 250 мг. В предпочтительном варианте осуществления, общее количество фармакологически активного соединения, которое содержится в фармацевтической лекарственной форме, находится в пределах диапазона, который составляет от 0,01 до 200 мг, более предпочтительно от 0,1 до 190 мг, ещё более предпочтительно 1,0 - 180 мг, ещё более предпочтительно 1,5 - 160 мг, наиболее предпочтительно 2,0 - 100 мг и в частности 2,5 - 80 мг.

[0083] Предпочтительно, содержание фармакологически активного соединения составляет по меньшей мере 0,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0084] Предпочтительно, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет от 0,01 до 80 мас. %, более предпочтительно 0,1 - 50 мас. %, ещё более предпочтительно 1 - 25 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0085] В предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 0,50±0,45 мас. %, или 0,75±0,70 мас. %, или 1,00±0,90 мас. %, или 1,25±1,20 мас. %, или 1,50±1,40 мас. %, или 1,75±1,70 мас. %, или 2,00±1,90 мас. %, или 2,25±2,20 мас. %, или 2,50±2,40 мас. %; более предпочтительно 0,50±0,40 мас. %, или 0,75±0,60 мас. %, или 1,00±0,80 мас. %, или 1,25±1,10 мас. %, или 1,50±1,25 мас. %, или 1,75±1,50 мас. %, или 2,00±1,75 мас. %, или 2,25±2,00 мас. %, или 2,50±2,25 мас. %; ещё более предпочтительно 0,50±0,35 мас. %, или 0,75±0,50 мас. %, или 1,00±0,70 мас. %, или 1,25±1,00 мас. %, или 1,50±1,15 мас. %, или 1,75±1,30 мас. %, или 2,00±1,50 мас. %, или

2,25±1,90 мас. %, или 2,50±2,10 мас. %; ещё более предпочтительно 0,50±0,30 мас. %, или 0,75±0,40 мас. %, или 1,00±0,60 мас. %, или 1,25±0,80 мас. %, или 1,50±1,00 мас. %, или 1,75±1,10 мас. %, или 2,00±1,40 мас. %, или 2,25±1,60 мас. %, или 2,50±1,80 мас. %; даже более предпочтительно 0,50±0,25 мас. %, или 0,75±0,30 мас. %, или 1,00±0,50 мас. %, или 1,25±0,60 мас. %, или 1,50±0,80 мас. %, или 1,75±0,90 мас. %, или 2,00±1,30 мас. %, или 2,25±1,40 мас. %, или 2,50±1,50 мас. %; наиболее предпочтительно 0,50±0,20 мас. %, или 0,75±0,25 мас. %, или 1,00±0,40 мас. %, или 1,25±0,50 мас. %, или 1,50±0,60 мас. %, или 1,75±0,70 мас. %, или 2,00±1,10 мас. %, или 2,25±1,20 мас. %, или 2,50±1,30 мас. %; и в частности 0,50±0,15 мас. %, или 0,75±0,20 мас. %, или 1,00±0,30 мас. %, или 1,25±0,40 мас. %, или 1,50±0,50 мас. %, или 1,75±0,60 мас. %, или 2,00±0,70 мас. %, или 2,25±0,80 мас. %, или 2,50±0,90 мас. %; в каждом случае из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы.

[0086] В предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 2,0±1,9 мас. %, или 2,5±2,4 мас. %, или 3,0±2,9 мас. %, или 3,5±3,4 мас. %, или 4,0±3,9 мас. %, или 4,5±4,4 мас. %, или 5,0±4,9 мас. %, или 5,5±5,4 мас. %, или 6,0±5,9 мас. %; более предпочтительно 2,0±1,7 мас. %, или 2,5±2,2 мас. %, или 3,0±2,6 мас. %, или 3,5±3,1 мас. %, или 4,0±3,5 мас. %, или 4,5±4,0 мас. %, или 5,0±4,4 мас. %, или 5,5±4,9 мас. %, или 6,0±5,3 мас. %; ещё более предпочтительно 2,0±1,5 мас. %, или 2,5±2,0 мас. %, или 3,0±2,3 мас. %, или 3,5±2,8 мас. %, или 4,0±3,1 мас. %, или 4,5±3,6 мас. %, или 5,0±3,9 мас. %, или 5,5±4,4 мас. %, или 6,0±4,7 мас. %; ещё более предпочтительно 2,0±1,3 мас. %, или 2,5±1,8 мас. %, или 3,0±2,0 мас. %, или 3,5±2,5 мас. %, или 4,0±2,7 мас. %, или 4,5±3,2 мас. %, или 5,0±3,4 мас. %, или 5,5±3,9 мас. %, или 6,0±4,1мас. %; даже более предпочтительно 2,0±1,1 мас. %, или 2,5±1,6 мас. %, или 3,0±1,7 мас. %, или 3,5±2,2 мас. %, или 4,0±2,4 мас. %, или 4,5±2,8 мас. %, или 5,0±2,9 мас. %, или 5,5±3,4 мас. %, или 6,0±3,5 мас. %; наиболее предпочтительно 2,0±0,9 мас. %, или 2,5±1,4 мас. %, или 3,0±1,4 мас. %, или 3,5±1,9 мас. %, или 4,0±2,1 мас. %, или 4,5±2,4 мас. %, или 5,0±2,4мас. %, или 5,5±2,9 мас. %, или 6,0±2,9 мас. %; и в частности 2,0±0,7 мас. %, или 2,5±1,2 мас. %, или 3,0±1,1 мас. %, или 3,5±1,6 мас. %, или 4,0±1,8 мас. %, или

4,5±2,0 мас. %, или 5,0±1,9 мас. %, или 5,5±2,4 мас. %, или 6,0±2,3 мас. %; в каждом случае из расчёта общей массы частиц.

[0087] В предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 10±6 мас. %, более предпочтительно 10±5 мас. %, ещё более предпочтительно 10±4 мас. %, наиболее предпочтительно 10±3 мас. %, и в частности 10±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 15±6 мас. %, более предпочтительно 15±5 мас. %, ещё более предпочтительно 15±4 мас. %, наиболее предпочтительно 15±3 мас. %, и в частности 15±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 20±6 мас. %, более предпочтительно 20±5 мас. %, ещё более предпочтительно 20±4 мас. %, наиболее предпочтительно 20±3 мас. %, и в частности 20±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 25±6 мас. %, более предпочтительно 25±5 мас. %, ещё более предпочтительно 25±4 мас. %, наиболее предпочтительно 25±3 мас. %, и в частности 25±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0088] Специалист может легко определить подходящее количество фармакологически активного соединения, которое необходимо включить в фармацевтическую лекарственную форму. Например, в случае анальгетиков, общее количество фармакологически активного соединения, которое присутствует в фармацевтической лекарственной форме, представляет собой количество, достаточное для обеспечения обезболивания. Общее количество фармакологически активного соединения, которое вводится пациенту в определенной дозе, будет варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая природу фармакологически активного соединения, массу пациента,

степень тяжести боли, природу других терапевтических веществ, которые при этом вводятся, и т.д.

[0089] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет 2,5±1 мг, 5,0±2,5 мг, 7,5±5 мг, 10±5 мг, 20±5 мг, 30±5 мг, 40±5 мг, 50±5 мг, 60±5 мг, 70±5 мг, 80±5 мг, 90±5 мг, 100±5 мг, 110±5 мг, 120±5 мг, 130±5, 140±5 мг, 150±5 мг, 160±5 мг, 170±5 мг, 180±5 мг, 190±5 мг, 200±5 мг, 210±5 мг, 220±5 мг, 230±5 мг, 240±5 мг, 250±5 мг, 260±5 мг, 270±5 мг, 280±5 мг, 290±5 мг, или 300±5 мг. В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет 2,5±1 мг, 5,0±2,5 мг, 7,5±2,5 мг, 10±2,5 мг, 15±2,5 мг, 20±2,5 мг, 25±2,5 мг, 30±2,5 мг, 35±2,5 мг, 40±2,5 мг, 45±2,5 мг, 50±2,5 мг, 55±2,5 мг, 60±2,5 мг, 65±2,5 мг, 70±2,5 мг, 75±2,5 мг, 80±2,5 мг, 85±2,5 мг, 90±2,5 мг, 95±2,5 мг, 100±2,5 мг, 105±2,5 мг, 110±2,5 мг, 115±2,5 мг, 120±2,5 мг, 125±2,5 мг, 130±2,5 мг, 135±2,5 мг, 140±2,5 мг, 145±2,5 мг, 150±2,5 мг, 155±2,5 мг, 160±2,5 мг, 165±2,5 мг, 170±2,5 мг, 175±2,5 мг, 180±2,5 мг, 185±2,5 мг, 190±2,5 мг, 195±2,5 мг, 200±2,5 мг, 205±2,5 мг, 210±2,5 мг, 215±2,5 мг, 220±2,5 мг, 225±2,5 мг, 230±2,5 мг, 235±2,5 мг, 240±2,5 мг, 245±2,5 мг, 250±2,5 мг, 255±2,5 мг, 260±2,5 мг, или 265±2,5 мг.

[0090] В особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой тапентадол, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 25 до 100 мг.

[0091] В особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой оксиморфон, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в

фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 5 до 40 мг. В другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой оксиморфон, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 10 до 80 мг.

[0092] В другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой оксикодон, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 5 до 80 мг.

[0093] В ещё другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой гидроморфон, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 2 до 52 мг. В другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой гидроморфон, предпочтительно его соль соляной кислоты, и фармацевтическая лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 4 до 104 мг.

[0094] При этом в ещё другом особо предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой гидрокодон, предпочтительно его битартратную соль, и фармацевтическая

лекарственная форма при этом приспособлена для применения один раз в день, два раза в день, три раза в день, или более часто. В этом варианте осуществления, фармакологически активное соединение, предпочтительно, содержится в фармацевтической лекарственной форме в количестве, которое составляет от 2,5 до 10 мг.

[0095] Частицы, которые присутствуют в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, предпочтительно содержат 3 - 75 мас. % фармакологически активного соединения, более предпочтительно 5 - 70 мас. % фармакологически активного соединения, ещё более предпочтительно 7,5 - 65 мас. % фармакологически активного соединения, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0096] Предпочтительно, содержание фармакологически активного соединения составляет по меньшей мере 25 мас. %, более предпочтительно по меньшей мере 30 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 35 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 40 мас. %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 45 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0097] Предпочтительно, содержание фармакологически активного соединения составляет самое большее 70 мас. %, более предпочтительно самое большее 65 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 60 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 55 мас. %, наиболее предпочтительно самое большее 50 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0098] В предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 35±30 мас. %, более предпочтительно 35±25 мас. %, ещё более предпочтительно 35±20 мас. %, ещё более предпочтительно 35±15 мас. %, наиболее предпочтительно 35±10 мас. %, и в частности 35±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 45±30 мас. %, более предпочтительно 45±25 мас. %, ещё более предпочтительно 45±20 мас. %, ещё более предпочтительно 45±15 мас. %, наиболее предпочтительно 45±10 мас. %, и в частности 45±5 мас. %, из расчёта

общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 55±30 мас. %, более предпочтительно 55±25 мас. %, ещё более предпочтительно 55±20 мас. %, ещё более предпочтительно 55±15 мас. %, наиболее предпочтительно 55±10 мас. %, и в частности 55±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0099] Фармакологически активное соединение, которое включается при изготовлении фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением, предпочтительно имеет средний размер частиц, который составляет менее 500 микрон, ещё более предпочтительно менее 300 микрон, ещё более предпочтительно менее 200 или 100 микрон. Нижнего предела относительно среднего размера частиц не существует, и при этом он может, например, составлять 50 микрон. Размер частиц фармакологически активных соединений может определяться посредством использования любого метода, который является традиционным в данной области, например, посредством рассеяния лазерного излучения, посредством ситового анализа, оптической микроскопии или анализа изображений. В общем, является предпочтительным, когда наибольший размер частицы фармакологически активного соединения является меньше, чем средний размер частиц (например, меньше наименьшего среднего размера частиц).

[0100] Специалист знает, как определять фармакокинетические параметры, такие как $t_{1/2}$, T_{max}, C_{max}, AUC (*AUC – площадь под фармакокинетической кривой, описывающей зависимость концентрации от времени*) и биодоступность. Для целей описания, фармакокинетические параметры, которые могут определяться на основании концентраций 3-(2-диметиламинометилциклогексил)фенола в плазме крови, определяют следующим образом:

C_{max}	максимальная установленная концентрация в плазме крови действующего вещества после однократного введения (≡ усредненный *пик концентрации в плазме крови*)
t_{max}	интервал времени от введения действующего вещества до достижения C_{max}
AUC	общая площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени, включая участок конечного установленного значения, экстраполированного на бесконечность
$t_{1/2}$	период полувыведения

[0101] Приведенные выше параметры, в каждом случае, устанавливают как средние значения отдельных значений для всех исследованных пациентов/испытуемых субъектов.

[0102] Специалист в данной области знает, как на основании установленных концентраций действующего вещества в плазме крови могут быть рассчитаны фармакокинетические параметры действующего вещества. В связи с этим, можно, например, сослаться на Willi Cawello (изд.) *Parameters for Compartment-free Pharmacokinetics*, Shaker Verlag Aachen (1999).

[0103] В предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой тапентадол или его физиологически приемлемую соль, например, гидрохлорид. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает среднюю абсолютную биодоступность тапентадол, которая составляет по меньшей мере 22 %, более предпочтительно по меньшей мере 24 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 26 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 28 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 30 %, и в частности по меньшей мере 32 %. T_{max} тапентадола предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 1,25±1,20 ч, более предпочтительно 1,25±1,00 ч, ещё более предпочтительно 1,25±0,80 ч, ещё более предпочтительно 1,25±0,60 ч, наиболее предпочтительно 1,25±0,40 ч, и в частности 1,25±0,20 ч. $t_{1/2}$ тапентадола предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 4,0±2,8 ч, более предпочтительно 4,0±2,4 ч, ещё более предпочтительно 4,0±2,0 ч, ещё более предпочтительно 4,0±1,6 ч, наиболее предпочтительно 4,0±1,2 ч, и в частности 4,0±0,8 ч. Предпочтительно, когда дозу тапентадола доводят до 100 мг, C_{max} тапентадола предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 90±85 нг/мл, более предпочтительно 90±75 нг/мл, ещё более предпочтительно 90±65 нг/мл, ещё более предпочтительно 90±55 нг/мл, наиболее предпочтительно 90±45 нг/мл, и в частности 90±35 нг/мл; и/или AUC тапентадола предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 420±400 нг/мл·ч, более предпочтительно 420±350 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 420±300 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 420±250 нг/мл·ч, наиболее предпочтительно 420±200 нг/мл·ч, и в частности 420±150 нг/мл·ч.

[0104] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой оксикодон или его физиологически приемлемую соль, например, гидрохлорид. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает среднюю абсолютную биодоступность оксикодона, которая составляет по меньшей мере 40 %, более предпочтительно по меньшей мере 45 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 50 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 55 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 60 %, и в частности по меньшей мере 70 %. T_{max} оксикодона предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 2,6±2,5 ч, более предпочтительно 2,6±2,0 ч, ещё более предпочтительно 2,6±1,8 ч, ещё более предпочтительно 2,6±1,6 ч, наиболее предпочтительно 2,6±1,4 ч, и в частности 2,6±1,2 ч. $t_{1/2}$ оксикодона предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 3,8±3,5 ч, более предпочтительно 3,8±3,0 ч, ещё более предпочтительно 3,8±2,5 ч, ещё более предпочтительно 3,8±2,0ч, наиболее предпочтительно 3,8±1,5 ч, и в частности 3,8±1,0 ч. Предпочтительно, когда дозу оксикодона доводят до 30 мг, C_{max} предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 40±35 нг/мл, более предпочтительно 40±30 нг/мл, ещё более предпочтительно 40±25 нг/мл, ещё более предпочтительно 40±20 нг/мл, наиболее предпочтительно 40±15 нг/мл, и в частности 40±10 нг/мл; и/или AUC оксикодона предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 270±250 нг/мл·ч, более предпочтительно 270±200 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 270±150 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 270±100 нг/мл·ч, наиболее предпочтительно 270±75 нг/мл·ч, и в частности 270±50 нг/мл·ч.

[0105] В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой гидрокодон или его физиологически приемлемую соль, например, битартрат. T_{max} гидрокодона предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 1,3±1,2 ч, более предпочтительно 1,3±1,0 ч, ещё более предпочтительно 1,3±0,8 ч, ещё более предпочтительно 1,3±0,6 ч, наиболее предпочтительно 1,3±0,4 ч, и в частности 1,3±0,2 ч. $t_{1/2}$ гидрокодона предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 3,8±3,5ч, более предпочтительно 3,8±3,0 ч, ещё более предпочтительно 3,8±2,5 ч, ещё более предпочтительно 3,8±2,0 ч, наиболее предпочтительно 3,8±1,5 ч, и в частности 3,8±1,0 ч.

[0106] При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой морфин или его физиологически приемлемую соль, например, сульфат. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает среднюю абсолютную биодоступность морфина, которая составляет по меньшей мере 15 %, более предпочтительно по меньшей мере 20 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 25 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 30 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 35 %, и в частности по меньшей мере 40 %. T_{max} морфина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 0,625±0,60 ч, более предпочтительно 0,625±0,50 ч, ещё более предпочтительно 0,625±0,40 ч, ещё более предпочтительно 0,625±0,30 ч, наиболее предпочтительно 0,625±0,20 ч, и в частности 0,625±0,15 ч. Предпочтительно, когда дозу сульфата морфина доводят до 30 мг, C_{max} морфина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 25±20 нг/мл, более предпочтительно 25±15 нг/мл, ещё более предпочтительно 25±10 нг/мл, ещё более предпочтительно 25±5 нг/мл; и/или AUC морфина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 50±45 нг/мл·ч, более предпочтительно 50±40 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 50±35 нг/мл·ч, ещё более предпочтительно 50±30 нг/мл·ч, наиболее предпочтительно 50±25 нг/мл·ч, и в частности 50±20 нг/мл·ч.

[0107] В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой амфетамин или его физиологически приемлемую соль. T_{max} амфетамина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 1,7±1,2 ч, более предпочтительно 1,7±1,0 ч, ещё более предпочтительно 1,7±0,8 ч, ещё более предпочтительно 1,7±0,6 ч, наиболее предпочтительно 1,7±0,4 ч, и в частности 1,7±0,2 ч.

[0108] В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармакологически активное соединение представляет собой дексамфетамин или его физиологически приемлемую соль, например, сульфат. T_{max} дексамфетамина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 3,0±2,9 ч, более предпочтительно 3,0±2,5 ч, ещё более предпочтительно 3,0±2,1 ч, ещё более предпочтительно 3,0±1,7 ч, наиболее предпочтительно 3,0±1,3 ч, и в частности 3,0±0,9 ч. $t_{1/2}$ дексамфетамина предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет 10±6,0 ч, более предпочтительно 10±5,0 ч, ещё

более предпочтительно 10±4,0 ч, ещё более предпочтительно 10±3,0 ч, наиболее предпочтительно 10±2,0 ч, и в частности 10±1,0 ч.

[0109] Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением могут также содержать один или большее количество дополнительных фармакологически активных соединений. Дополнительное фармакологически активное соединение может быть активным соединением, которым могут злоупотреблять, или быть другим активным соединением. Дополнительные фармакологически активные соединения могут присутствовать внутри частиц ("внутригранулярные") или внутри матрицы ("внегранулярные"). В случае, когда дополнительное фармакологически активное соединение присутствует внутригранулярно, то оно может присутствовать либо в комбинации с одним или большим количеством фармакологически активных соединений внутри одних и тех же частиц, либо в дискретной популяции частиц само по себе и отдельно от любых других фармакологически активных соединений, которые присутствуют в фармацевтической лекарственной форме.

[0110] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением, предпочтительно, частицы, содержат опиоид (агонист), а также антагонист опиоида.

[0111] При этом может присутствовать любой традиционный антагонист опиоида, например, налтрексон или налоксон, или их фармацевтически приемлемые соли. Налоксон, включая его соли в частности, является предпочтительным. Антагонист опиоида может присутствовать внутри частиц или внутри матрицы. В качестве альтернативы, антагонист опиоида может быть представлен отдельными от фармакологически активных соединений частицами. Предпочтительная композиция таких частиц является такой же, как и композиция частиц, описанная для частиц, содержащих фармакологически активное соединение.

[0112] В фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением соотношение агониста опиоида к антагонисту опиоида предпочтительно составляет 1 :1 - 3:1 по массе, например, 2:1 по массе.

[0113] В другом предпочтительном варианте осуществления, ни частицы, ни фармацевтическая лекарственная форма какого-либо антагониста опиоида не содержат.

[0114] Защищенная от применения не по назначению фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит совокупность частиц, которые включают полиалкиленоксид, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0115] Предпочтительно, полиалкиленоксид выбирают из полиметиленоксида, полиэтиленоксида и полипропиленоксида, или их сополимеров. При этом полиэтиленоксид является предпочтительным.

[0116] Предпочтительно, полиалкиленоксид имеет среднемассовую молекулярную массу, которая составляет по меньшей мере 500 000 г/моль. В предпочтительном варианте осуществления, полиалкиленоксид имеет среднемассовую молекулярную массу (M_W) или средневязкостную молекулярную массу (M_η), которая составляет по меньшей мере 750 000 г/моль, предпочтительно по меньшей мере 1 000 000 г/моль, или по меньшей мере 2 500 000 г/моль, более предпочтительно находится в диапазоне, который составляет 1 000 000 г/моль – 15 000 000 г/моль, и наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 5 000 000 г/моль – 10 000 000 г/моль. Подходящие методы определения M_W и M_η известны специалисту в данной области. M_η предпочтительно определяют посредством измерений реологических характеристик, и при этом M_W может определяться посредством гель-проникающей хроматографии (ГПХ).

[0117] Полиалкиленоксид может представлять собой единственный полиалкиленоксид, которые имеют определенную среднюю молекулярную массу, или смесь (комбинацию) разных полимеров, например, двух, трёх, четырёх или пяти полимеров, например, полимеров одинаковой химической природы, но разной средней молекулярной массы, полимеров разной химической природы, но одинаковой средней молекулярной массы, или полимеры разной химической природы и разной средней молекулярной массы.

[0118] Для целей описания, полиалкиленгликоль имеет молекулярную массу до 20 000 г/моль, при этом полиалкиленоксид имеет молекулярную массу, которая составляет более 20 000 г/моль. В предпочтительном варианте осуществления, среднемассовая в отношении всех молекулярных масс всех полиалкиленоксидов, которые содержатся в фармацевтической лекарственной

форме, составляет по меньшей мере 200 000 г/моль. Таким образом, полиалкиленгликоли, при наличии таковых, предпочтительно, при определении среднемассовой молекулярной массы полиалкиленоксида, не берутся во внимание.

[0119] В предпочтительном варианте осуществления, полиалкиленоксид однородно распределен в частицах в соответствии с изобретением. Предпочтительно, фармакологически активное соединение и полиалкиленоксид равномерно однородно распределены в частицах таким образом, что частицы не содержат каких-либо частей, где, либо присутствует фармакологически активное соединение при отсутствии полиалкиленоксида, либо где присутствует полиалкиленоксид при отсутствии фармакологически активного соединения.

[0120] В случае, когда частицы покрыты плёночной оболочкой, полиалкиленоксид предпочтительно однородно распределен в сердцевине частиц, т.е. плёночная оболочка предпочтительно не содержит полиалкиленоксид. Тем не менее, плёночная оболочка как таковая, конечно, может содержать один или большее количество полимеров, которые, однако, предпочтительно отличаются от полиалкиленоксида, который содержится в сердцевине.

[0121] Полиалкиленоксид может комбинироваться с один или большим количеством разных полимеров, выбранных из группы, состоящей из полиалкиленоксида, предпочтительно полиметиленоксида, полиэтиленоксида, полипропиленоксида; полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, поликарбоната, полистирола, поливинилпирролидона, поли(алк)акрилата, поли(жирных гидроксикислот), таких как, например, поли(3-гидроксибутират-со-3-гидроксивалерата) (Biopol®), поли(гидроксивалериановой кислоты); поликапролактона, поливинилового спирта, полиэфирамида, полиэтиленсукцината, полилактона, полигликолида, полиуретана, полиамида, полилактида, полиацеталя (например, полисахаридов, необязательно с модифицированными боковыми цепями), полилактида/гликолида, полилактона, полигликолида, полиортосложного эфира, полиангидрида, блок-полимеров полиэтиленгликоля и полибутилентерефталата (Polyactive®), полиангидрида (Polifeprosan), их сополимеров, их блок-сополимеров (например, Poloxamer®), а также смесей по меньшей мере двух указанных полимеров, или же других полимеров с указанными выше свойствами.

[0122] Предпочтительно, дисперсность молекулярной массы M_w/M_n полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 2,5±2,0, более предпочтительно 2,5±1,5, ещё более предпочтительно 2,5±1,0, ещё более предпочтительно 2,5±0,8, наиболее предпочтительно 2,5±0,6, и в частности 2,5±0,4,

[0123] Предпочтительно, полиалкиленоксид при температуре 25 °C имеет вязкость, составляющую 30 – 17 600 сП, более предпочтительно 55 – 17 600 сП, ещё более предпочтительно 600 – 17 600 сП, и наиболее предпочтительно 4 500 – 17 600 сП, установленную в 5 мас. % водного раствора с использованием модельного RVF вискозиметра Брукфильда (шпиндель № 2 / скорость вращения 2 об/мин); составляющую 400 – 4 000 сП, более предпочтительно 400 - 800 сП или 2 000 – 4 000 сП, установленную в 2 мас. % водного раствора с использованием указанного вискозиметра (шпиндель № 1 или 3 / скорость вращения 10 об/мин); или составляющую 1 650 – 10 000 сП, более предпочтительно 1 650 – 5 500 сП, 5 500 – 7 500 сП или 7 500 – 10 000 сП, установленную в 1 мас. % водного раствора с использованием указанного вискозиметра (шпиндель № 2 / скорость вращения 2 об/мин).

[0124] Полиэтиленоксид, который является подходящим для применения в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, является коммерчески доступным от компании Dow. Например, в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением могут применяться Polyox WSR N-12K, Polyox N-60K, Polyox WSR 301 NF или Polyox WSR 303NF. В отношении подробного описания свойств указанных продуктов, можно, например, обратиться к спецификации продукта.

[0125] Предпочтительно, содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет от 25 до 80 мас. %, более предпочтительно 25 - 75 мас. %, ещё более предпочтительно 25 - 70 мас. %, ещё более предпочтительно 25 - 65 мас. %, наиболее предпочтительно 30 - 65 мас. %, и в частности 35 - 65 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В предпочтительном варианте осуществления, содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 30 мас. %, более предпочтительно по меньшей мере 35 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 40 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 45 мас. %, и в частности по меньшей мере 50 мас. %, из расчёта

общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0126] В предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 35±8 мас. %, более предпочтительно 35±6 мас. %, наиболее предпочтительно 35±4 мас. %, и в частности 35±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 40±12 мас. %, более предпочтительно 40±10 мас. %, наиболее предпочтительно 40±7 мас. %, и в частности 40±3 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 45±16 мас. %, более предпочтительно 45±12 мас. %, наиболее предпочтительно 45±8 мас. %, и в частности 45±4 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 50±20 мас. %, более предпочтительно 50±15 мас. %, наиболее предпочтительно 50±10 мас. %, и в частности 50±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В дополнительном предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 55±20 мас. %, более предпочтительно 55±15 мас. %, наиболее предпочтительно 55±10 мас. %, и в частности 55±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё дополнительном предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 60±20 мас. %, более предпочтительно 60±15 мас. %, наиболее предпочтительно 60±10 мас. %, и в частности 60±5 мас. %. В ещё дополнительном предпочтительном варианте осуществления, общее содержание полиалкиленоксида находится в пределах диапазона, который составляет 65±20 мас. %, более предпочтительно 65±15 мас. %, и наиболее предпочтительно

65±10 мас. %, и в частности 65±5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0127] Предпочтительно, относительное соотношение массы полиалкиленоксида и фармакологически активного соединения находится в пределах диапазона, который составляет 30:1 - 1:10, более предпочтительно 20:1 - 1:1, ещё более предпочтительно 15:1 - 5:1, ещё более предпочтительно 14:1 - 6:1, наиболее предпочтительно 13:1 - 7:1, и в частности 12:1 to 8:1.

[0128] Защищенная от применения не по назначению фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит совокупность частиц, которые включают разрыхлитель, где содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0129] В предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда фармацевтическая лекарственная форма представляет собой капсулу, фармацевтическая лекарственная форма содержит все количество разрыхлителя внутри частиц, т.е., предпочтительно вне частиц разрыхлителя нет. Более того, разрыхлитель предпочтительно однородно распределен в частицах. Предпочтительно, когда частицы являются покрытыми, то покрытие не содержит разрыхлителя.

[0130] В другом предпочтительном варианте осуществления, в частности, когда фармацевтическая лекарственная форма представляет собой таблетку, фармацевтическая лекарственная форма содержит разрыхлитель внутри частиц, а также вне частицы. В предпочтительном варианте осуществления, природа разрыхлителя внутри частиц идентична природе разрыхлителя вне частиц. Однако, в соответствии с изобретением также возможны разные разрыхлители внутри частиц и вне частиц. Более того, разрыхлитель предпочтительно однородно распределен в частицах. Предпочтительно, когда частицы являются покрытыми, то покрытие не содержит разрыхлителя.

[0131] Подходящие разрыхлители известны специалисту в данной области, и предпочтительно их выбирают из группы, состоящей из полисахаридов, крахмалов, производных крахмала, производных целлюлозы, поливинилпирролидонов, акрилатов, выделяющих газ веществ, и смесей любого из упомянутых выше веществ.

[0132] Предпочтительные крахмалы включают, но не ограничиваются ими, "обычный крахмал" (например, природный кукурузный крахмал) и клейстеризованный крахмал (например, Starch 1500).

[0133] Предпочтительные производные крахмала включают, но не ограничиваются ими, натрия крахмалгликолят (карбоксиметилкрахмал натрия, например, Vivastar®).

[0134] Предпочтительные производные целлюлозы включают, но не ограничиваются ими, кроскармеллозу натрия (=сшитая карбоксиметилцеллюлоза натрия; например, Vivasol®), кармеллозу кальция (карбоксиметилцеллюлоза кальция), кармеллозу натрия (карбоксиметилцеллюлоза натрия), кармеллозу натрия с низкой степенью замещения (карбоксиметилцеллюлоза натрия с низкой степенью замещения; средняя степень замещения (СЗ) 0,20 - 0,40, молекулярная масса 80 000 – 600 000 г/моль, № CAS 9004-32-4, E 466), гидроксипропилцеллюлозу с низкой степенью замещения (имеющую содержание пропиловых групп в пределах диапазона, который составляет от 5 до 16 %; № CAS 9004-64-2).

[0135] Предпочтительные акрилаты включают, но не ограничиваются ими, карбопол.

[0136] Предпочтительные поливинилпирролидоны включают, но не ограничиваются ими, кросповидон (ПВП Cl).

[0137] Предпочтительные выделяющие газ вещества включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия.

[0138] Предпочтительные разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия (Na-КМЦ) (например, кроскармеллоза, Vivasol®, Ac-Di-Sol®); сшитый казеин (например, Esma-Spreng®); смеси полисахаридов, полученные из соевых бобов (например, Emcosoy®); кукурузный крахмал или предварительно обработанный кукурузный крахмал (например, Amijel®); альгиновую кислоту, альгинат натрия, альгинат кальция; поливинилпирролидон (ПВП) (например, Kollidone®, Polyplasdone®, Polydone®); сшитый поливинилпирролидон (ПВП CI) (например, Polyplasdone® XL); крахмал и предварительно обработанный крахмал, такой как карбоксиметилкрахмал натрия (=натрия крахмалгликолят, например, Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®), и их смеси. Сшитые полимеры являются особенно предпочтительными разрыхлителями, в частности, сшитая

карбоксиметилцеллюлоза натрия (Na-КМЦ) или сшитый поливинилпирролидон (ПВП CI).

[0139] В частности, предпочтительные разрыхлители выбирают из группы, состоящей из

- сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия (Na-КМЦ) (например, кроскармеллоза, Vivasol®, Ac-Di-Sol®);
- сшитого казеина (например, Esma-Spreng®);
- альгиновой кислоты, альгината натрия, альгината кальция;
- смесей полисахаридов, полученных из соевых бобов (например, Emcosoy®);
- крахмала и предварительно обработанного крахмала, такого как карбоксиметилкрахмал натрия (= натрия крахмалгликолят, например, Explotab®, Prejel®, Primotab® ET, Starch® 1500, Ulmatryl®);
- кукурузного крахмала или предварительно обработанного кукурузного крахмала (например, Amijel®);
- и смесей любого из упомянутых выше веществ.

[0140] Предпочтительно, содержание разрыхлителя составляет по меньшей мере 6,0 мас. %, по меньшей мере 7,0 мас. %, по меньшей мере 8,0 мас. %, по меньшей мере 9,0 мас. %, или по меньшей мере 10 мас. %, более предпочтительно по меньшей мере 12 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 14 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 15 мас. %, даже более предпочтительно по меньшей мере 16 мас. %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 18 мас. %, и в частности по меньшей мере 19 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0141] Неожиданно было выявлено, что содержание разрыхлителя обычно имеет оптимальное значение, при котором обеспечивается наилучший баланс характеристик немедленного высвобождения, с одной стороны, и устойчивости к экстракции растворителями, с другой стороны. Указанное оптимальное значение может варьироваться, но при этом предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет от приблизительно 10 мас. % до приблизительно 20 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0142] В предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 15±9,0 мас. %, более предпочтительно 15±8,5 мас. %, ещё более предпочтительно 15±8,0 мас. %, ещё более предпочтительно 15±7,5 мас. %, наиболее предпочтительно 15±7,0 мас. %, и в частности 15±6,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 15±6,0 мас. %, более предпочтительно 15±5,5 мас. %, ещё более предпочтительно 15±5,0 мас. %, ещё более предпочтительно 15±4,5 мас. %, наиболее предпочтительно 15±4,0 мас. %, и в частности 15±3,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 15±3,0 мас. %, более предпочтительно 15±2,5 мас. %, ещё более предпочтительно 15±2,0 мас. %, ещё более предпочтительно 15±1,5 мас. %, наиболее предпочтительно 15±1,0 мас. %, и в частности 15±0,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0143] В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 20±15 мас. % или 20±14 мас. %, более предпочтительно 20±13 мас. %, ещё более предпочтительно 20±12 мас. %, ещё более предпочтительно 20±11 мас. %, наиболее предпочтительно 20±10 мас. %, и в частности 20±9,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 20±9,0 мас. %, более предпочтительно 20±8,5 мас. %, ещё более предпочтительно 20±8,0 мас. %, ещё более предпочтительно 20±7,5 мас. %, наиболее предпочтительно 20±7,0 мас. %, и в частности 20±6,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления,

содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 20±6,0 мас. %, более предпочтительно 20±5,5 мас. %, ещё более предпочтительно 20±5,0 мас. %, ещё более предпочтительно 20±4,5 мас. %, наиболее предпочтительно 20±4,0 мас. %, и в частности 20±3,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 20±3,0 мас. %, более предпочтительно 20±2,5 мас. %, ещё более предпочтительно 20±2,0 мас. %, ещё более предпочтительно 20±1,5 мас. %, наиболее предпочтительно 20±1,0 мас. %, и в частности 20±0,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0144] В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 25±9,0 мас. %, более предпочтительно 25±8,5 мас. %, ещё более предпочтительно 25±8,0 мас. %, ещё более предпочтительно 25±7,5 мас. %, наиболее предпочтительно 25±7,0 мас. %, и в частности 25±6,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 25±6,0 мас. %, более предпочтительно 25±5,5 мас. %, ещё более предпочтительно 25±5,0 мас. %, ещё более предпочтительно 25±4,5 мас. %, наиболее предпочтительно 25±4,0 мас. %, и в частности 25±3,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание разрыхлителя в фармацевтической лекарственной форме находится в пределах диапазона, который составляет 25±3,0 мас. %, более предпочтительно 25±2,5 мас. %, ещё более предпочтительно 25±2,0 мас. %, ещё более предпочтительно 25±1,5 мас. %, наиболее предпочтительно 25±1,0 мас. %, и в частности 25±0,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0145] В случае, когда фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением содержит более, чем один разрыхлитель, например, смесь двух разных разрыхлителей, то указанные выше проценты предпочтительно относятся к общему содержанию разрыхлителей.

[0146] Предпочтительно, относительное соотношение массы полиалкиленоксида к массе разрыхлителя находится в пределах диапазона, который составляет 8:1 - 1:5, более предпочтительно 7:1 - 1:4, ещё более предпочтительно 6:1 - 1:3, ещё более предпочтительно 5:1 - 1:2, наиболее предпочтительно 4:1 - 1:1, и в частности 3:1 - 2:1.

[0147] Предпочтительно, относительное соотношение массы фармакологически действующего вещества к массе разрыхлителя находится в пределах диапазона, который составляет 4:1 - 1:10, более предпочтительно 3:1 - 1:9, ещё более предпочтительно 2:1 - 1:8, ещё более предпочтительно 1:1 - 1:7, наиболее предпочтительно 1:2 - 1:6, и в частности 1:3 - 1:5,

[0148] Фармацевтическая лекарственная форма может содержать один разрыхлитель или смесь разных разрыхлителей. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма содержит один разрыхлитель.

[0149] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением дополнительно содержат гелеобразующее вещество, который предпочтительно представляет собой полисахарид.

[0150] При том, что гелеобразующее вещество может, в принципе, способствовать общей устойчивости к экстракции растворителями фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением, было неожиданно выявлено, что в этом отношении один или большее количество разрыхлителей в сравнительно высоком количестве, в комбинации с один или большим количеством гелеобразующих веществ, имеют особое преимущество. Неожиданно было выявлено, что комбинация одного или большего количества разрыхлителей, в сравнительно высоком количестве, с одним или большим количеством гелеобразующих веществ, является устойчивой к изменению фармакологически действующего вещества. Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, замена отдельного фармакологически действующего вещества другим фармакологически действующим веществом предпочтительно

незначительно изменяет общую устойчивость фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением к экстракции растворителями.

[0151] Как его используют в этой заявке термин "гелеобразующее вещество" применяют к соединению, которое, после контакта с растворителем (например, водой), поглощает растворитель и набухает, образуя таким образом вязкое или полувязкое вещество. Предпочтительные гелеобразующее вещества не являются сшитыми. Указанное вещество может замедлять высвобождение из частиц фармакологически активного соединения, как в водную, так и в водную спиртовую среду. После полной гидратации, обычно получают густой вязкий раствор или дисперсию, что значительно уменьшает и/или минимизирует количество свободного растворителя, который может содержать определенное количество солюбилизированного фармакологически активного соединения, и который может втягиваться в шприц. Образующийся гель также может уменьшать общее количество фармакологически активного соединения, которое можно экстрагировать растворителем, в результате захвата фармакологически активного соединения в структуру геля. Таким образом, гелеобразующее вещество может играть важную роль в придании фармацевтическим лекарственным формам в соответствии с изобретением защищенности от применения не по назначению.

[0152] Гелеобразующие вещества включают фармацевтически приемлемые полимеры, обычно гидрофильные полимеры, такие как гидрогели. Типичные примеры гелеобразующих веществ включают камеди, такие как ксантановая камедь, каррагинан, камедь бобов рожкового дерева, гуаровая камедь, трагакантовая камедь, гуммиарабик (аравийская камедь), камедь карайи, камедь тары и геллановая камедь; полиэтиленоксид, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбомеры, поли(уроновые) кислоты и их смеси.

[0153] Предпочтительно, содержание гелеобразующего вещества, предпочтительно ксантановой камеди, составляет по меньшей мере 1,0 мас. %, более предпочтительно по меньшей мере 2,0 мас. %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 3,0 мас. %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 4,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0154] Предпочтительно, содержание гелеобразующего вещества, предпочтительно ксантановой камеди, находится в пределах диапазона, который составляет 5,0±4,5 мас. %, более предпочтительно 5,0±4,0 мас. %, ещё более предпочтительно 5,0±3,5 мас. %, ещё более предпочтительно 5,0±3,0 мас. %, даже более предпочтительно 5,0±2,5 мас. %, наиболее предпочтительно 5,0±2,0 мас. %, и в частности 5,0±1,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0155] Предпочтительно, относительное соотношение массы разрыхлителя к массе гелеобразующего вещества находится в пределах диапазона, который составляет от 11:1 до 1:5, более предпочтительно 10:1 - 1:4, ещё более предпочтительно 9:1 - 1:3, ещё более предпочтительно 8:1 - 1:2, даже более предпочтительно 7:1 - 1:1, наиболее предпочтительно 6:1 - 2:1, и в частности 5:1 - 3:1.

[0156] Фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением могут содержать дополнительные фармацевтические вспомогательные вещества, которые традиционно включаются в фармацевтические лекарственные формы в обычных количествах, например, такие как ингибиторы окисления, консерванты, скользящие вещества, пластификаторы, наполнители, связывающие вещества, и подобное.

[0157] Специалист способен легко определять подходящие дополнительные вспомогательные вещества, а также количества каждого из указанных вспомогательных веществ. Конкретные примеры фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, которые могут применяться для составления фармацевтических лекарственных форм в соответствии с изобретением, описаны в Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

[0158] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением дополнительно содержат ингибитор окисления. Подходящие ингибиторы окисления включают аскорбиновую кислоту, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), соли аскорбиновой кислоты, монотиоглицерин, фосфористую кислоту, витамин С, витамин Е и их производные, конiферилбензоат, нордигидрогваяретовую кислоту, сложные эфиры галловой кислоты, бисульфит натрия, в частности, предпочтительно бутилгидрокситолуол

или бутилгидроксианизол и α-токоферол. Ингибитор окисления предпочтительно присутствует в количестве, составляющем 0,01 мас. % - 10 мас. %, более предпочтительно, составляющем 0,03 мас. % - 5 мас. %, наиболее предпочтительно, составляющем 0,05 мас. % - 2,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0159] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением дополнительно содержат кислоту, предпочтительно лимонную кислоту. Количество кислоты предпочтительно находится в диапазоне, который составляет 0,01 мас. % - 20 мас. %, более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,02 мас. % - 10 мас. %, и ещё более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,05 мас. % - 5 мас. %, и наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,1 мас. % - 1,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0160] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением дополнительно содержат другой полимер, который предпочтительно выбирают из сложных эфиров целлюлозы и простых эфиров целлюлозы, в частности, из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ).

[0161] Количество дополнительного полимера, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы, предпочтительно варьируется от 0,1 мас. % до 30 мас. %, более предпочтительно в диапазоне, который составляет 1,0 мас. % - 20 мас. %, наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 2,0 мас. % - 15 мас. %, и в частности в диапазоне, который составляет 3,5 мас. % - 10,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0162] В предпочтительном варианте осуществления, относительное соотношение массы полиалкиленоксида к массе дополнительного полимера находится в пределах диапазона, который составляет 4,5±2 : 1, более предпочтительно 4,5±1,5 : 1, ещё более предпочтительно 4,5±1 : 1, ещё более предпочтительно 4,5±0,5 : 1, наиболее предпочтительно 4,5±0,2 : 1, и в частности 4,5±0,1 : 1. В другом предпочтительном варианте осуществления, относительное соотношение массы полиалкиленоксида к массе дополнительного полимера

находится в пределах диапазона, который составляет 8±7 : 1, более предпочтительно 8±6 : 1, ещё более предпочтительно 8±5 : 1, ещё более предпочтительно 8±4 : 1, наиболее предпочтительно 8±3 : 1, и в частности 8±2 : 1. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, относительное соотношение массы полиалкиленоксида к массе дополнительного полимера находится в пределах диапазона, который составляет 11±8 : 1, более предпочтительно 11±7 : 1, ещё более предпочтительно 11±6 : 1, ещё более предпочтительно 11±5 : 1, наиболее предпочтительно 11±4 : 1, и в частности 11±3 : 1.

[0163] В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением не содержат какого-либо дополнительного полимера, кроме полиалкиленоксида и, необязательно, полиэтиленгликоля.

[0164] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма содержит по меньшей мере одно скользящее вещество. Предпочтительно, скользящее вещество содержится в фармацевтической лекарственной форме вне частиц, т.е., частицы как таковые предпочтительно не содержат скользящего вещества. В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма не содержит скользящего вещества. Особенно предпочтительные скользящие вещества выбирают из

- стеарата магния и стеариновой кислоты;

- глицеридов жирных кислот, которые включают моноглицериды, диглицериды, триглицериды, и их смеси; предпочтительно C_6 - C_{22} жирных кислот; особенно предпочтительными являются частичные глицериды C_{16} - C_{22} жирных кислот, такие как глицеринбегенат, глицеринпальмитостеарат и глицеринмоностеарат;

- сложных эфиров полиоксиэтиленглицерина и жирных кислот, таких как смеси сложных глицериновых моно-, ди- и триэфиров и сложные ди- и моноэфиры макроголей, имеющих молекулярные массы в пределах диапазона, который составляет от 200 до 4000 г/моль, например, макроголглицеринкаприлокапрат, макроголглицеринлаурат, макроголглицеринококоат, макроголглицеринлинолеат, макрогол-20-глицеринмоностеарат, макрогол-6-глицеринкаприлокапрат,

макроголглицеринолеат; макроголглицеринстеарат, макроголглицерингидроксистеарат, и макроголглицеринризинолеат;

- полигликолизированных глицеридов, таких как известный и коммерчески доступный под торговым наименованием "Labrasol";

- жирных спиртов, которые могут быть неразветвлёнными или разветвлёнными, например, такие как цетиловый спирт, стеариловый спирт, цетилстеариловый спирт, 2-октилдодекан-1-ол и 2-гексилдекан-1-ол;

- полиэтиленгликолей, имеющих молекулярную массу в диапазоне между 10 000 и 60 000 г/моль; и

- природных полусинтетических или синтетических восков, предпочтительно восков с температурой размягчения, которая составляет по меньшей мере 50 °C, более предпочтительно 60 °C, и в частности, карнаубского воск и пчелиного воска.

[0165] Предпочтительно, количество скользящего вещества варьируется от 0,01 мас. % до 10 мас. %, более предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,05 мас. % - 7,5 мас. %, наиболее предпочтительно в диапазоне, который составляет 0,1 мас. % - 5 мас. %, и в частности в диапазоне, который составляет 0,1 мас. % - 1 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0166] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма и/или частицы в соответствии с изобретением дополнительно содержат пластификатор. Пластификатор улучшает технологические свойства полиалкиленоксида. предпочтительный пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль, триацетин, жирные кислоты, сложные эфиры жирных кислот, воски и/или микрокристаллические воски. В частности, предпочтительными пластификаторами являются полиэтиленгликоли, такие как ПЭГ 6000 (Макрогол 6000).

[0167] Предпочтительно, содержание пластификатора находится в пределах диапазона, который составляет от 0,5 до 30 мас. %, более предпочтительно 1,0 - 25 мас. %, ещё более предпочтительно 2,5 мас. % - 22,5 мас. %, ещё более предпочтительно 5,0 мас. % - 20 мас. %, наиболее предпочтительно 6 - 20 мас. %, и в частности 7 мас. % - 17,5 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0168] В предпочтительном варианте осуществления, пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, содержание которого находится в пределах диапазона, который составляет 7±6 мас. %, более предпочтительно 7±5 мас. %, ещё более предпочтительно 7±4 мас. %, ещё более предпочтительно 7±3 мас. %, наиболее предпочтительно 7±2 мас. %, и в частности 7±1 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц. В другом предпочтительном варианте осуществления, пластификатор представляет собой полиалкиленгликоль, содержание которого находится в пределах диапазона, который составляет 10±8 мас. %, более предпочтительно 10±6 мас. %, ещё более предпочтительно 10±5 мас. %, ещё более предпочтительно 10±4 мас. %, наиболее предпочтительно 10±3 мас. %, и в частности 10±2 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

[0169] В предпочтительном варианте осуществления, относительное соотношение массы полиалкиленоксида к массе полиалкиленгликоля находится в пределах диапазона, который составляет 5,4±2 : 1, более предпочтительно 5,4±1,5 : 1, ещё более предпочтительно 5,4±1 : 1, ещё более предпочтительно 5,4±0,5 : 1, наиболее предпочтительно 5,4±0,2 : 1, и в частности 5,4±0,1 : 1. Указанное соотношение соответствует требованиям относительно высокого содержания полиалкиленоксида и хорошей экструдируемости.

[0170] Пластификаторы могут иногда действовать как скользящее вещество, и при этом скользящие вещества могут иногда действовать как пластификатор.

[0171] В предпочтительных композициях частиц, которые предпочтительно экструдируются из горячего расплава, и которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, фармакологически действующее вещество представляет собой опиоид, и полиалкиленоксид представляет собой полиэтиленоксид со среднемассовой молекулярной массой в пределах диапазона, который составляет от 0,5 до 15 миллионов г/моль. В частности, предпочтительные варианты осуществления A^1 - A^8 подытожены в таблице ниже:

[мас. %]	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5	A^6	A^7	A^8
опиоид	5,5±5,0	5,5±4,5	5,5±4,0	5,5±3,5	5,5±3,0	5,5±2,5	5,5±2,0	5,5±1,5
полиэтилен-оксид	55±40	55±35	55±30	55±25	55±20	55±15	55±10	55±5
разрыхлитель	20±15	20±13	20±11	20±9	20±7	20±5	20±4	20±3
необязательно кислота	0,8±0,7	0,8±0,7	0,8±0,5	0,8±0,5	0,8±0,5	0,8±0,3	0,8±0,3	0,8±0,3
необязательно пластифи-катор	14±13	14±12	14±11	14±10	14±9	14±8	14±7	14±6
необязательно ингибитор окисления	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1	0,2±0,1
необязательно гелеобразу-ющее вещество	5,0±4,5	5,0±4,0	5,0±3,5	5,0±3,0	5,0±2,5	5,0±2,0	5,0±1,5	5,0±1,0

(все проценты относительно общей массы частиц).

[0172] В приведенной выше таблице, "необязательно" в отношении кислоты, пластификатора, ингибитора окисления и гелеобразующего вещества означает то, что указанные вспомогательные вещества могут независимо друг от друга содержаться в частицах или нет, и при условии, что они содержатся в частицах, их содержание в мас. % является таким, как указано.

[0173] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно не содержит антагонистов фармакологически активного соединения, предпочтительно не содержит антагонистов психотропных веществ, в частности, не содержит антагонистов опиоидов. Антагонисты, подходящие для данного фармакологически активного соединения, известны специалисту в данной области, и могут присутствовать как таковые или в виде соответствующих производных, в частности, сложных эфиров или простых эфиров или, в каждом случае, в виде соответствующих физиологически приемлемых соединений, в частности, в виде их солей или сольватов. Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно не содержит антагонистов, выбранных из группы, включающей налоксон, налтрексон, налмефен, налид, налмексон, налорфин или налуфин, в каждом случае необязательно в виде соответствующего физиологически приемлемого соединения, в частности, в виде основания, соли или сольвата; и не содержит нейролептиков, например, соединений выбранных из группы,

включающей галоперидол, прометацин, флуфеназин, перфеназин, левомепромазин, тиоридазин, перазин, хлорпромазин, хлорпротиксин, зуклопентиксол, флупентиксол, протипендил, зотепин, бенперидол, пипамперон, мелперон и бромперидол.

[0174] Кроме того, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно также не содержит горького вещества. Горькие вещества и их количества, эффективные для применения, можно найти в патенте US 2003/0064099 A1, соответствующее описание которого должно считаться частью описания настоящей заявки и, таким образом, включено в качестве ссылки. Примерами горьких веществ являются ароматические масла, такие как масло мяты перечной, эвкалиптовое масло, масло горького миндаля, ментол, фруктовые эфирные эссенции, эфирные эссенции лимонов, апельсинов, лаймов, грейпфрутов или их смеси, и/или денатониум бензоат.

[0175] Соответственно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением предпочтительно не содержит ни антагонистов фармакологически активного соединения, ни горьких веществ.

[0176] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением представляет собой таблетку, причем частицы содержатся в матрице матричного материала. Далее, этот предпочтительный вариант осуществления упоминается как "предпочтительная таблетка в соответствии с изобретением".

[0177] Предпочтительная таблетка в соответствии с изобретением содержит субъединицы, которые имеют разное строение и свойства, а именно частицы, содержащие действующее вещество, и матричный материал, где частицы образуют дисперсную фазу в матричном материале. Частицы обычно имеют механические свойства, которые отличаются от механических свойств матричного материала. Предпочтительно, частицы имеют более высокую механическую прочность, чем матричный материал. Частицы в предпочтительной таблетке в соответствии с изобретением могут быть визуализированы с помощью традиционных средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса твёрдого тела, растровая электронная микроскопия, терагерцевая спектроскопия и подобное.

[0178] В предпочтительной таблетке в соответствии с изобретением, частицы включены в матричный материал. С макроскопической точки зрения,

матричный материал предпочтительно образует диспергирующую фазу, в которую в качестве дисперсной фазы включены частицы.

[0179] Предпочтительно, матричный материал представляет собой однородную связную массу, предпочтительно однородную смесь твёрдых составляющих, в которую включены частицы, так, что частицы пространственно отделены друг от друга. При этом является возможным, что поверхности частиц находятся в контакте друг с другом, или по меньшей мере в непосредственной близости друг от другом, однако совокупность частиц предпочтительно не может рассматриваться как одна непрерывная связная масса внутри предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением.

[0180] Другими словами, предпочтительная таблетка в соответствии с изобретением содержит частицы в качестве объёмного элемента(ов) первого типа, в который включены фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид и разрыхлитель, предпочтительно в однородном распределении, и матричный материал в качестве объёмного элемента второго типа, который отличается от материала, формирующего частицы, предпочтительно, не содержит при этом ни фармакологически активного соединения, ни полиалкиленоксида, но необязательно содержит полиэтиленгликоль, который отличается от полиэтиленоксида своей молекулярной массой.

[0181] В предпочтительной таблетке в соответствии с изобретением матричный материал предназначен для обеспечения быстрой распадаемости и последующего высвобождения фармакологически активного соединения из растворенной предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением, т.е., их частиц. Таким образом, матричный материал предпочтительно не содержит какого-либо вспомогательного вещества, которое могло бы иметь замедляющее действие на распадаемость и высвобождение действующего вещества, соответственно. Таким образом, матричный материал предпочтительно не содержит какого-либо полимера, который обычно применяют в качестве матричного материала для лекарственных форм с пролонгированным высвобождением.

[0182] Предпочтительная таблетка в соответствии с изобретением предпочтительно содержит матричный материал в количестве, которое составляет более одной трети общей массы предпочтительной таблетки в

соответствии с изобретением. Таким образом, полиалкиленоксид, который содержится в частицах предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением, предпочтительно также не содержится в матричном материале.

[0183] Предпочтительно, фармакологически активное соединение, которое содержится в частицах предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением, предпочтительно также не содержится в матричном материале. Таким образом, в предпочтительном варианте осуществления, все количество фармакологически активного соединения, которое содержится в предпочтительной таблетке в соответствии с изобретением, присутствует в частицах, которые образуют дисперсную фазу в матричном материале; и матричный материал, который образует диспергирующую фазу, не содержит какого-либо фармакологически активного соединения.

[0184] Предпочтительно, содержание матричного материала составляет по меньшей мере 35 мас. %, по меньшей мере 37,5 мас. % или по меньшей мере 40 мас. %; более предпочтительно по меньшей мере 42,5 мас. %, по меньшей мере 45 мас. %, по меньшей мере 47,5 мас. % или по меньшей мере 50 мас. %; ещё более предпочтительно по меньшей мере 52,5 мас. %, по меньшей мере 55 мас. %, по меньшей мере 57,5 мас. % или по меньшей мере 60 мас. %; ещё более предпочтительно по меньшей мере 62,5 мас. %, по меньшей мере 65 мас. %, по меньшей мере 67,5 мас. % или по меньшей мере 60 мас. %; наиболее предпочтительно по меньшей мере 72,5 мас. %, по меньшей мере 75 мас. %, по меньшей мере 77,5 мас. % или по меньшей мере 70 мас. %; и в частности по меньшей мере 82,5 мас. %, по меньшей мере 85 мас. %, по меньшей мере 87,5 мас. % или по меньшей мере 90 мас. %; из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением.

[0185] Предпочтительно, содержание матричного материала составляет самое большее 90 мас. %, самое большее 87,5 мас. %, самое большее 85 мас. %, или самое большее 82,5 мас. %; более предпочтительно самое большее 80 мас. %, самое большее 77,5 мас. %, самое большее 75 мас. % или самое большее 72,5 мас. %; ещё более предпочтительно самое большее 70 мас. %, самое большее 67,5 мас. %, самое большее 65 мас. % или самое большее 62,5 мас. %; ещё более предпочтительно самое большее 60 мас. %, самое большее 57,5 мас. %, самое большее 55 мас. % или самое большее 52,5 мас. %; наиболее предпочтительно самое большее 50 мас. %, самое большее 47,5 мас. %, самое большее 45 мас. %

или самое большее 42,5 мас. %; и в частности самое большее 40 мас. %, самое большее 37,5 мас. %, или самое большее 35 мас. %; из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением.

[0186] В предпочтительном варианте осуществления, содержание матричного материала находится в пределах диапазона, который составляет 40±5 мас. %, более предпочтительно 40±2,5 мас. %, из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением. В другом предпочтительном варианте осуществления, содержание матричного материала находится в пределах диапазона, который составляет 45±10 мас. %, более предпочтительно 45±7,5 мас. %, ещё более предпочтительно 45±5 мас. %, и наиболее предпочтительно 45±2,5 мас. %, из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание матричного материала находится в пределах диапазона, который составляет 50±10 мас. %, более предпочтительно 50±7,5 мас. %, ещё более предпочтительно 50±5 мас. %, и наиболее предпочтительно 50±2,5 мас. %, из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением. При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, содержание матричного материала находится в пределах диапазона, который составляет 55±10 мас. %, более предпочтительно 55±7,5 мас. %, ещё более предпочтительно 55±5 мас. %, и наиболее предпочтительно 55±2,5 мас. %, из расчёта общей массы предпочтительной таблетки в соответствии с изобретением.

[0187] Предпочтительно, матричный материал представляет собой смесь, предпочтительно однородную смесь, которая составлена по меньшей мере из двух разных составляющих компонентов, более предпочтительно, которая составлена по меньшей мере их трёх разных составляющих компонентов. В предпочтительном варианте осуществления, все составляющие компоненты матричного материала однородно распределены в диспергирующей фазе, которая формируется матричным материалом.

[0188] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением защищена от применения не по назначению.

[0189] Как его используют в этой заявке, термин "защищенная от применения не по назначению" относится к фармацевтическим лекарственным формам, которые являются устойчивыми к превращению в вид, подходящий для

применения не по назначению или для злоупотребления, в частности, для назального применения и/или внутривенного введения, с помощью традиционных средств, таких как измельчение в ступке или раздрабливание с помощью молотка. В этом отношении, фармацевтические лекарственные формы как таковые могут раздрабливаться с помощью традиционных средств. Однако, частицы, которые содержатся в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, предпочтительно демонстрируют такие механические свойства, что они больше не могут превращаться в порошок с помощью традиционных средств. Так как частицы имеют макроскопический размер и содержат фармакологически активное соединение, они не могут применяться назально, так, что фармацевтические лекарственные формы являются защищенными от применения не по назначению. Предпочтительно, когда при этом пытаются нарушить целостность лекарственной формы, с тем, чтобы получить состав, подходящий для злоупотребления посредством внутривенного введения, жидкая часть состава, которая может отделяться от остальной части с помощью шприца, является настолько небольшой, насколько это является возможным, предпочтительно она содержит самое большее 20 мас. %, более предпочтительно самое большее 15 мас. %, ещё более предпочтительно самое большее 10 мас. %, и наиболее предпочтительно самое большее 5 мас. % содержащегося первоначально фармакологически активного соединения. Предпочтительно, этот свойство испытывают посредством (I) добавления фармацевтической лекарственной формы, которая либо является целой, либо была измельчена вручную с помощью двух ложек, в 5 мл очищенной воды, (II) нагревания жидкости до её точки кипения, (III) кипения жидкости в закрытом сосуде в течение 5 мин без добавления дополнительной очищенной воды, (IV) втягивания горячей жидкости в шприц (игла 21G, снабженная сигаретным фильтром), (V) определение количества фармакологически активного соединения, содержащегося в жидкости в шприце.

[0190] Кроме того, когда при этом пытаются раздробить фармацевтические лекарственные формы с помощью молотка или в ступке, частицы имеют тенденцию прилипать друг к другу, образуя таким образом скопления частиц и агломераты, соответственно, которые являются большими по размеру, чем нетронутые частицы.

[0191] Предпочтительно, защищенность от применения не по назначению достигается на основании механических свойств частиц, таким образом, при этом измельчение как таковое предотвращается, или по меньшей мере значительно затрудняется. В соответствии с изобретением, термин измельчение означает превращение частиц в порошок, применяя при этом традиционные средства, которые обычно являются доступными лицу, злоупотребляющему наркотиками, например, пестик и ступка, молоток, колотушка или другие традиционные, средства, используемые для превращения твёрдых веществ в порошок под действием силы. Таким образом, защищенность от применения не по назначению предпочтительно означает, что превращение частиц в порошок с применением традиционных средств предотвращается или по меньшей мере значительно затрудняется.

[0192] Предпочтительно, механические свойства частиц в соответствии с изобретением, в частности, их предел прочности на разрыв и способность подвергаться деформации, в большой степени зависят от присутствия и пространственного распределения полиалкиленоксида, поскольку его просто присутствие обычно не является достаточным для достижения указанных свойств. Преимущественные механические свойства частиц в соответствии с изобретением не могут достигаться автоматически в результате простой обработки фармакологически активного соединения, полиалкиленоксида, и необязательно дополнительных вспомогательных веществ с помощью традиционных методов изготовления фармацевтических лекарственных форм. Фактически, обычно при изготовлении необходимо выбирать подходящие устройства, а также необходимо регулировать критически важные параметры обработки, в частности, давление/силу, температуру и время. Таким образом, даже, если при этом применяются традиционные устройства, то протоколы процесса обычно должны приспосабливаться таким образом, чтобы соответствовать требуемым критериям.

[0193] Как правило, частицы, которые демонстрирует желаемые свойства, могут быть получены только в том случае, если во время изготовления частиц,

- подходящие компоненты
- в подходящих количествах

подвергаются воздействию

- достаточного давления

- при достаточной температуре

- в течение достаточного периода времени.

[0194] Таким образом, независимо от применяемых устройств, протоколы процесса должны быть приспособлены таким образом, чтобы соответствовать требуемым критериям. По этой причине, предел прочности на разрыв и способности подвергаться деформации частиц должны рассматриваться от композиции.

[0195] Частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, предпочтительно имеют предел прочности на разрыв, который составляет по меньшей мере 300 Н, по меньшей мере 400 Н, или по меньшей мере 500 Н, предпочтительно по меньшей мере 600 Н, более предпочтительно по меньшей мере 700 Н, ещё более предпочтительно по меньшей мере 800 Н, ещё более предпочтительно по меньшей мере 1000 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 1250 Н, и в частности по меньшей мере 1500 Н.

[0196] Для того чтобы проверить, в частности, обладает ли частица пределом прочности на разрыв, составляющим, например, 300 Н или 500 Н, обычно не нужно подвергать указанную частицу воздействию сил, намного выше, чем 300 Н и 500 Н, соответственно. Таким образом, испытание предела прочности на разрыв обычно может прекращаться, как только сила, соответствующая желаемому пределу прочности на разрыв, будет немного превышена, например, будет составлять 330 Н и 550 Н, соответственно.

[0197] "Предел прочности на разрыв" (сопротивление раздавливанию) фармацевтической лекарственной формы и частицы является известным для специалистов. В указанном отношении можно упомянуть, например, W.A. Ritschel, Die Tablette, 2. Aulage, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 2002; H Liebermann и др. Pharmaceutical dosage forms: Tablets, т. 2, Informa Healthcare; 2 издание, 1990; и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare; 1-е издание.

[0198] Для целей описания, предел прочности на разрыв предпочтительно определяют, как величину силы, которая является необходимой для того, чтобы раздробить частицу (= разрушающее усилие). По этой причине, для целей описания, предпочтительно считается, что частица не демонстрирует желаемого предела прочности на разрыв, когда она разрушается, т.е. разбивается по

меньшей мере на две независимые части, которые отделяются друг от друга. Однако, в другом предпочтительном варианте осуществления, частица при этом считается разрушенной, если сила уменьшается на 50 % (пороговое значение) от наиболее высокого значения силы, установленного во время измерений (смотри ниже).

[0199] Частицы в соответствии с изобретением отличаются от традиционных частиц, которые могут содержаться в фармацевтических лекарственных формах, тем, что благодаря их пределу прочности на разрыв, они не могут быть измельчены на порошок с помощью применения силы с использованием традиционных средств, таких как, например пестик и ступка, молоток, колотушка, или с использованием других обычных средств для превращения в порошок, в частности устройств, разработанных для указанной цели (дробилки для таблеток). В этом отношении "превращение в порошок" означает раскрошивание на небольшие частицы. Предотвращение превращения в порошок практически исключает пероральное или парентеральное, в частности, внутривенное или назальное злоупотребление.

[0200] Традиционные частицы обычно имеют предел прочности на разрыв значительно ниже 200 Н.

[0201] Предел прочности на разрыв традиционных круглых фармацевтических лекарственных форм/частиц может устанавливаться в соответствии с следующей эмпирической формулой: Предел прочности на разрыв [в Н] = 10 x диаметр фармацевтической лекарственной формы/частицы [в мм]. Таким образом, в соответствии с указанной эмпирической формулой, для круглой фармацевтической лекарственной формы/частицы, которая имеет предел прочности на разрыв, составляющий по меньшей мере 300 Н, будет необходим диаметр, который составляет по меньшей мере 30 мм). Однако, такую частицу нельзя проглотить, не говоря уже о фармацевтической лекарственной форме, содержащей множество таких частиц. Приведенную выше эмпирическую формулу предпочтительно не применяют к частицам в соответствии с изобретением, которые не являются традиционными, а скорее специальными.

[0202] Кроме того, обычная средняя сила жевания составляет 220 Н (см. например, P.A. Proeschel et al. J Dent Res, 2002, 81(7), 464-468). Это означает, что традиционные частицы, которые имеют предел прочности на разрыв значительно ниже 200 Н, могут быть раздроблены в результате непосредственного

разжёвывания, в то время как частицы в соответствии с изобретением предпочтительно не могут.

[0203] Более того, когда при этом применить ускорение свободного падения, которое составляет 9,81 м/с^2, то 300 Н соответствуют силе тяжести, которая составляет более 30 кг, т.е. частицы в соответствии с изобретением могут предпочтительно выдерживать массу, которая составляет более 30 кг, не превращаясь при этом в порошок.

[0204] Методы определения предела прочности на разрыв фармацевтической лекарственной формы являются известными специалисту в данной области. Подходящую устройства являются коммерчески доступными.

[0205] Например, предел прочности на разрыв (сопротивление раздавливанию) может устанавливаться в соответствии с Европейской Фармакопеей 5.0, 2.9.8 или 6.0, 2.09.08 "Resistance to Crushing of Tablets" ("Сопротивление фармацевтических лекарственных форм раздавливанию"). Испытание предназначено определять, при определенных условиях, сопротивление раздавливанию фармацевтических лекарственных форм и частицы, соответственно, которое устанавливают с помощью силы, необходимой для их разрушения с помощью раздавливания. Устройство состоит из 2 прижимных пластин, повернутых друг к другу, одна из которых двигается по направлению к другой. Плоские поверхности прижимных пластин являются перпендикулярными к направлению движения. Раздрабливающие поверхности прижимных пластин являются плоскими и более большими, чем зона контакта с фармацевтической лекарственной формой и частицей, соответственно. Устройство градуируют, применяя систему с точностью в 1 Ньютон. Фармацевтическую лекарственную форму и частицу, соответственно, помещают между прижимными пластинами, принимая во внимание, где это применимо, форму, измерительную метку и надпись; для каждого измерения, фармацевтическую лекарственную форму и частицу, соответственно, располагают одинаково относительно направления приложения силы (и направления протяжённости, в которой должен быть установлен предел прочности на разрыв). Исследование проводят на 10 фармацевтических лекарственных формах и частицах, соответственно, заботясь о том, чтобы перед каждым исследованием все фрагменты удалялись. Результат выражают как

средние, минимальные и максимальные значения установленной силы, все выраженные в Ньютонах.

[0206] Подобное описание предела прочности на разрыв (разрушающего усилия) можно найти в Фармакопее США. В качестве альтернативы, предел прочности на разрыв может устанавливаться в соответствии с методом, описанным там, где указано, что предел прочности на разрыв представляет собой силу, необходимую для того, чтобы вызвать повреждение (т.е. разрушение) фармацевтической лекарственной формы и частицы, соответственно, в определенной плоскости. Как правило, фармацевтические лекарственные формы и частицы, соответственно, помещают между двух пластин, одна из которых двигается, для того чтобы применить к таблетке достаточную силу, с тем, чтобы вызвать разлом. Для традиционных, круглых (круглое поперечное сечение) фармацевтических лекарственных форм и частиц, соответственно, нагрузка происходит поперёк их диаметра (что иногда упоминается как диаметральная нагрузка), и при этом в плоскости происходит разлом. Разрушающее усилие в отношении фармацевтических лекарственных форм и частиц, соответственно, обычно в фармацевтической литературе называют твёрдостью; однако, использование этого термина вводит в заблуждение. В материаловедении, термин твёрдость относится к сопротивлению поверхности проникновению или вдавливанию с помощью небольшого зонда. Термин предел прочности на раздавливание также часто используют для описания сопротивления фармацевтических лекарственных форм и частиц, соответственно, к применению сжимающей нагрузки. Несмотря на то, что этот термин описывает истинную природу испытания более точно, чем твёрдость, подразумевается, что фармацевтические лекарственные формы и частицы, соответственно, обычно раздавливаются во время испытания, что часто не происходит.

[0207] В качестве альтернативы, предел прочности на разрыв (сопротивление раздавливанию) может устанавливаться в соответствии с WO 2008/107149, что может быть упомянуто как модификация метода, описанного в Европейской Фармакопее. Устройство, которое применяют для измерения, предпочтительно представляет собой устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", F_{max} = 2,5 кН, с максимальным передвижением, которое составляет 1150 мм, которое имеет один рычаг управления и один шпиндель, зазор сзади, который составляет 100 мм, и скоростью испытания,

которую можно установить в диапазоне между 0,1 и 800 мм/мин, вместе с программным обеспечением testControl. При этом специалист знает, как должным образом отрегулировать скорость испытания, например, до 10 мм/мин, 20 мм/мин, или, например, 40 мм/мин. Исследование выполняют с применением пневматического поршня с ввинчивающимися вкладками и цилиндром (диаметр 10 мм), силовым измерительным преобразователем, F_{max}. 1 кН, диаметр = 8 мм, класс 0,5 от 10 Н, класс 1 от 2 Н в соответствии с ISO 7500-1, с тестовым сертификатом изготовителя M в соответствии с DIN 55350-18 (максимальное суммарное усилие Zwick F_{max} = 1,45 кН) (все устройства от компании Zwick GmbH & Co. KG, Ульм, Германия) с наряд-заказом № BTC-FR 2,5 TH. D09 для устройства для испытания материалов, наряд-заказом № BTC-LC 0050N. P01 для силового измерительного преобразователя, наряд-заказом № BO 70000 S06 для центрирующего приспособления.

[0208] В случае применения программного обеспечения testControl (testXpert V10.11), были выявлены как преимущественные следующие примерные настройки и параметры: заданное положение: прижимная длина 150 мм. Заданная скорость: 500 мм/мин, прижимная длина после предварительного хода: 195 мм, скорость предварительного хода: 500 мм/мин, отсутствие регулирования предварительного усилия – предварительное усилие: предварительное усилие 1 Н, скорость предварительного усилия 10 мм/мин – данные относительно образца: форма образца не задана, расстояние перемещения длины измерения 10 мм, ввод данных перед испытанием не требуется – испытание / окончание испытания; скорость испытания: с позиционным управлением 10 мм/мин, отклонение скорости задержки: 1, порог принудительного выключения 50 % F_{max}, отсутствие порогового усилия для испытаний на разрыв, отсутствует максимальное значение изменения длины, верхний предел усилия: 600 Н – компенсация удлинения: без поправок длины измерения – действия после испытания: после испытания необходимо устанавливать заданные значения, отсутствует разгрузка образца – место поперечного разрыва: память данных: шаг расстояния места поперечного разрыва до разрыва 1 мкм, шаг времени места поперечного разрыва 0,1 с, шаг усилия места поперечного разрыва 1 Н – автоматическая; регулирующее устройство расстояния перемещения: верхний программный концевой выключатель 358 мм, нижний программный концевой выключатель 192 мм – нижнее пространство испытания. Необходимо

обеспечивать параллельное расположение верхней пластины и нижней пластины - указанные части не должны касаться друг друга во время или после испытания. После проведения испытания, между двух пластин в тесном контакте с испытываемой частицей должен всё ещё присутствовать небольшой зазор (например, 0,1 или 0,2 мм), представляющий оставшуюся толщину деформированной частицы.

[0209] В предпочтительном варианте осуществления, частица считается разрушенной, если она разбивается по меньшей мере на два отдельных куска такого же строения. Отдельное вещество, которое имеет строение, которое отличается от строения деформированной частицы, например, пыль, не считается кусками, которые берут во внимание при определении разрушения.

[0210] Частицы в соответствии с изобретением, в дополнение к пределу прочности на разрыв (сопротивлению раздавливанию), предпочтительно в широком диапазоне температур также демонстрируют механическую прочность, необязательно такую, как достаточная твёрдость, предел текучести, усталостная прочность, сопротивление ударной нагрузке, вязкость при ударе, прочность при растяжении, предел прочности при сжатии и/или модуль упругости, необязательно также при низких температурах (например, ниже -24 °C, ниже -40 °C, или возможно даже в жидком азоте), и при этом их практически невозможно превратить в порошок в результате непосредственного разжёвывания, измельчения в ступке, раздрабливания, и т.д. Таким образом, предпочтительно, сравнительно высокий предел прочности на разрыв частиц в соответствии с изобретением поддерживается даже при низких или очень низких температурах, например, когда фармацевтическая лекарственная форма вначале охлаждается, с тем, чтобы повысить её ломкость, например, до температур ниже -25 °C, ниже -40 °C, или даже в жидком азоте.

[0211] Частица в соответствии с изобретением характеризуется определенной степенью предела прочности на разрыв. Указанное не означает, что частица также должна демонстрировать при этом определенную степень твёрдости. Твёрдость и предел прочности на разрыв являются разными физическими характеристиками. По этой причине, защищенность фармацевтической лекарственной формы от применения не по назначению не обязательно зависит от твёрдости частиц. Например, вследствие их предела прочности на разрыв, ударной прочности, модуля упругости и прочности при

растяжении, соответственно, частицы, когда на них воздействует внешняя сила, например, применяется молоток, предпочтительно могут, например, деформироваться пластично, но не могут при этом превращаться в порошок, т.е. раскрашиваться на большое количество фрагментов. Другими словами, частицы в соответствии с изобретением характеризуются определенной степенью предела прочности на разрыв, но не обязательно при этом определенной степенью устойчивостью формы.

[0212] По этой причине, в смысле описания, частица, которая, когда она подвергается воздействию силы, деформируется в определенном направлении растяжения, но при этом не разрушается (пластичная деформация или пластическая текучесть), предпочтительно должна упоминаться как такая, которая имеет желательный предел прочности на разрыв в указанном направлении растяжения.

[0213] Предпочтительные частицы, которые присутствуют в фармацевтических лекарственных формах в соответствии с изобретением, представляют собой частицы, которые имеют подходящую прочность при растяжении, как было определено посредством метода испытания, приемлемого в настоящее время в данной области. Кроме того, предпочтительные частицы представляют собой частицы, которые имеют модуль Юнга (*модуль упругости*), как было определено посредством метода испытания в соответствии с уровнем техники. Ещё дополнительно предпочтительные частицы представляют собой частицы, которые имеют приемлемое относительное удлинение при разрыве.

[0214] Независимо от того, имеют ли частицы в соответствии с изобретением более высокий предел прочности на разрыв или нет, частицы в соответствии с изобретением предпочтительно демонстрируют определенную степень способности подвергаться деформации. Частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, предпочтительно имеют способность подвергаться деформации, таким образом, что они демонстрируют увеличение, предпочтительно существенное постоянное увеличение усилия, при соответствующем уменьшении расстояния на графике сила-перемещение, когда их подвергают испытанию на прочность, как описано выше.

[0215] Указанное механическое свойство отдельных частиц, т.е. их способность подвергаться деформации, проиллюстрировано на Фигурах 1 и 2.

[0216] Фигура 1 схематически иллюстрирует исследование и соответствующий график сила-перемещение. В частности, Фигура 1А демонстрирует исходное состояние в начале исследования. Образец частицы (2) помещают между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b), каждая из которых находится в тесном контакте с поверхностью частицы (2). Исходное расстояние d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) соответствует протяжённости частицы перпендикулярно к поверхности верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b). В это время, вообще не прилагается усилие и, таким образом, кривая зависимости на графике сила-перемещение, расположенном ниже, не отображается. Когда исследование начинается, верхняя прижимная пластина двигается в направлении нижней прижимной пластины (1b), предпочтительно с постоянной скоростью. Фигура 1Б демонстрирует состояние, где вследствие движения верхней прижимной пластиной (1a) по направлению к нижней прижимной пластине (1b), к частице (2) прилагается усилие. Вследствие её способности подвергаться деформации, частица (2) расплющивается, не разламываясь при этом. График сила-перемещение показывает, что после уменьшения расстояния d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) на расстояние x_1, т.е. при деформации, составляющей $d_1 = d_0 - x_1$, определяется сила F_1. Фигура 1В демонстрирует состояние, где вследствие непрерывного движения верхней прижимной пластины (1a) по направлению к нижней прижимной пластине (1b), усилие, которое прилагается к частице (2), вызывает дальнейшую деформацию, поскольку частица (2) не разламывается. График сила-перемещение показывает, что после уменьшения расстояния d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) на расстояние x_2, т.е. при деформации, составляющей $d_2 = d_0 - x_2$, определяется сила F_2. В указанных условиях, частица (2) не была разрушена (разломана), и при этом определяется существенное постоянное увеличение усилия на графике сила-перемещение.

[0217] В отличие от этого, Фигура 2 схематически иллюстрирует исследование и соответствующий график сила-перемещение сравнительной традиционной частицы, которая не обладает определенной степенью деформируемости, такой, как частицы в соответствии с изобретением. Фигура 2А демонстрирует исходное состояние в начале исследования. Сравнительный

образец частицы (2) помещают между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b), каждая из которых находится в тесном контакте с поверхностью сравнительной частицы (2). Исходное расстояние d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) соответствует протяжённости сравнительной частицы перпендикулярно к поверхности верхней прижимной пластины (1a) и нижней прижимной пластины (1b). В это время, вообще не прилагается сила и, таким образом, на графике сила-перемещение, приведенном ниже, кривая зависимости не отображается. Когда исследование начинается, верхняя прижимная пластина двигается в направлении нижней прижимной пластины (1b), предпочтительно с постоянной скоростью. Фигура 2Б демонстрирует состояние, где вследствие движения верхней прижимной пластины (1a) по направлению к нижней прижимной пластине (1b), к сравнительной частице (2) прилагается усилие. Вследствие некоторой способности подвергаться деформации, сравнительная частица (2) немного расплющивается, не разламываясь при этом. График сила-перемещение показывает, что после уменьшения расстояния d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) на расстояние x_1, т.е. при деформации, составляющей $d_1 = d_0 - x_1$, определяется сила F_1. Фигура 2В демонстрирует состояние, где вследствие непрерывного движения верхней прижимной пластиной (1a) по направлению к нижней прижимной пластине (1b), сила, которая прилагается к частице (2), вызывает внезапный разлом сравнительной частицы (2). График сила-перемещение показывает, что после уменьшения расстояния d_0 между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) на расстояние x_2, т.е. при деформации, составляющей $d_2 = d_0 - x_2$, определяется сила F_2, которая резко падает, когда частица разламывается. В указанных условиях, частица (2) была разрушена (разломана), и при этом постоянное увеличение усилия на графике сила-перемещение не определялось. Резкое падение (уменьшение) усилия может легко определяться, и не нуждается количественном измерении при проведении исследования. Постоянное увеличение усилия на графике сила-перемещение заканчивается на расстоянии $d_2 = d_0 - x_2$, когда частица разрушается.

[0218] В предпочтительном варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают испытанию на прочность, как описано выше

(устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), обладают способностью подвергаться деформации, таким образом, что они демонстрируют увеличение, предпочтительно существенное постоянное увеличение усилия, при соответствующем уменьшении расстояния на графике сила-перемещение, предпочтительно по меньшей мере до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается до значения, которое составляло 90 % от первоначального расстояния d_0 (т.е. $d = 0{,}9 \cdot d_0$), предпочтительно до расстояния d, которое составляет 80 % первоначального расстояния d_0, более предпочтительно до расстояния d, которое составляет 70 % первоначального расстояния d_0, ещё более предпочтительно до расстояния d, которое составляет 60 % первоначального расстояния d_0, ещё более предпочтительно до расстояния d, которое составляет 50 % первоначального расстояния d_0, даже более предпочтительно до расстояния d, которое составляет 40 % первоначального расстояния d_0, наиболее предпочтительно до расстояния d, которое составляет 30 % первоначального расстояния d_0, и в частности до расстояния d, которое составляет 20 % первоначального расстояния d_0, или до расстояния d, которое составляет 15 % первоначального расстояния d_0, до расстояния d, которое составляет 10 % первоначального расстояния d_0, или до расстояния d, которое составляет 5 % первоначального расстояния d_0.

[0219] В другом предпочтительном варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают испытанию на прочность, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), имеют такую способность подвергаться деформации, что они демонстрируют увеличение, предпочтительно существенное постоянное увеличение усилия, при соответствующем уменьшении расстояния на графике сила-перемещение, предпочтительно по меньшей мере до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается до 0,80 мм или 0,75 мм, предпочтительно 0,70 мм или 0,65 мм, более предпочтительно 0,60 мм или 0,55 мм, ещё более предпочтительно 0,50 мм или 0,45 мм, ещё более предпочтительно 0,40 мм или 0,35 мм, даже более предпочтительно 0,30 мм или 0,25 мм, наиболее предпочтительно 0,20 мм или 0,15 мм, и в частности 0,10 или 0,05 мм.

[0220] В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают испытанию на прочность, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянная скорость), имеют такую способность подвергаться деформации, что они демонстрируют увеличение, предпочтительно существенное постоянное увеличение усилия, при соответствующем уменьшении расстояния на графике сила-перемещение, по меньшей мере до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается до 50 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d = d_0/2$), при этом усилие, определенное при указанном расстоянии ($d = d_0/2$), составляет по меньшей мере 25 Н или по меньшей мере 50 Н, предпочтительно по меньшей мере 75 Н или по меньшей мере 100 Н, ещё более предпочтительно по меньшей мере 150 Н или по меньшей мере 200 Н, ещё более предпочтительно по меньшей мере 250 Н или по меньшей мере 300 Н, даже более предпочтительно по меньшей мере 350 Н или по меньшей мере 400 Н, наиболее предпочтительно по меньшей мере 450 Н или по меньшей мере 500 Н, и в частности по меньшей мере 625 Н, или по меньшей мере 750 Н, или по меньшей мере 875 Н, или по меньшей мере 1000 Н, или по меньшей мере 1250 Н, или по меньшей мере 1500 Н.

[0221] В другом предпочтительном варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают испытанию на прочность, как описано выше ("устройство для испытания материалов Zwick Z 2.5", постоянная скорость), имеют такую способность подвергаться деформации, что они демонстрируют увеличение, предпочтительно существенное постоянное увеличение усилия, при соответствующем уменьшении расстояния на графике сила-перемещение, по меньшей мере до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается по меньшей мере на 0,1 мм, более предпочтительно по меньшей мере на 0,2 мм, ещё более предпочтительно по меньшей мере на 0,3 мм, ещё более предпочтительно по меньшей мере на 0,4 мм, даже более предпочтительно по меньшей мере на 0,5 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 0,6 мм, и в частности по меньшей мере на 0,7 мм, при этом усилие, определенное при указанном расстоянии, находится в пределах диапазона, который составляет от 5,0 Н до

250 Н, более предпочтительно от 7,5 Н до 225 Н, ещё более предпочтительно от 10 Н до 200 Н, ещё более предпочтительно от 15 Н до 175 Н, даже более предпочтительно от 20 Н до 150 Н, наиболее предпочтительно от 25 Н до 125 Н, и в частности от 30 Н до 100 Н.

[0222] При этом в другом варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, при испытании предела прочности на разрыв, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянное усилие), имеют такую способность подвергаться деформации, что они деформируются, не разламываясь при этом, когда их подвергают действию постоянного усилия, составляющего, например, 50 Н, 100 Н, 200 Н, 300 Н, 400 Н, 500 Н или 600 Н, до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается таким образом, что при указанном постоянном усилии какой-либо дальнейшей деформации не происходит, и в этом уравновешенном состоянии расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) составляет самое большее 90 % от первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}9 \cdot d_0$), предпочтительно самое большее 80 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}8 \cdot d_0$), более предпочтительно самое большее 70 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}7 \cdot d_0$), ещё более предпочтительно самое большее 60 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}6 \cdot d_0$), ещё более предпочтительно самое большее 50 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}5 \cdot d_0$), даже более предпочтительно самое большее 40 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}4 \cdot d_0$), наиболее предпочтительно самое большее 30 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}3 \cdot d_0$), и в частности самое большее 20 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}2 \cdot d_0$), или самое большее 15 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}15 \cdot d_0$), самое большее 10 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}1 \cdot d_0$), или самое большее 5 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \leq 0{,}05 \cdot d_0$).

[0223] Предпочтительно, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, при испытании предела прочности на разрыв, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянное усилие), имеют такую способность подвергаться деформации, что когда их подвергают действию постоянного усилия,

составляющего, например, 50 Н, 100 Н, 200 Н, 300 Н, 400 Н, 500 Н или 600 Н, они деформируются, не разламываясь при этом, до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается таким образом, что при указанном постоянном усилии какой-либо дальнейшей деформации не происходит, при этом в этом уравновешенном состоянии расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) составляет самое большее 0,80 мм или самое большее 0,75 мм, предпочтительно самое большее 0,70 мм или самое большее 0,65 мм, более предпочтительно самое большее 0,60 мм или самое большее 0,55 мм, ещё более предпочтительно самое большее 0,50 мм или самое большее 0,45 мм, ещё более предпочтительно самое большее 0,40 мм или самое большее 0,35 мм, даже более предпочтительно самое большее 0,30 мм или самое большее 0,25 мм, наиболее предпочтительно самое большее 0,20 мм или самое большее 0,15 мм, и в частности самое большее 0,10 или самое большее 0,05 мм.

[0224] В другом варианте осуществления, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают действию постоянного усилия, составляющего, например, 50 Н, 100 Н , 200 Н, 300 Н, 400 Н, 500 Н или 600 Н при испытании предела прочности на разрыв, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянное усилие), имеют такую способность подвергаться деформации, что они деформируются, не разламываясь при этом, до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается таким образом, что при указанном постоянном усилии какой-либо дальнейшей деформации не происходит, и в этом уравновешенном состоянии расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) составляет по меньшей мере 5 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}05 \cdot d_0$), предпочтительно по меньшей мере 10 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}1 \cdot d_0$), более предпочтительно по меньшей мере 15 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}15 \cdot d_0$), ещё более предпочтительно по меньшей мере 20 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}2 \cdot d_0$), ещё более предпочтительно по меньшей мере 30 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}3 \cdot d_0$), даже более предпочтительно по меньшей мере 40 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0{,}4 \cdot d_0$), наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 % первоначального расстояния d_0

(т.е. $d \geq 0,5 \cdot d_0$), и в частности по меньшей мере 60 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0,6 \cdot d_0$), или по меньшей мере 70 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0,7 \cdot d_0$), по меньшей мере 80 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0,8 \cdot d_0$), или по меньшей мере 90 % первоначального расстояния d_0 (т.е. $d \geq 0,9 \cdot d_0$).

[0225] Предпочтительно, частицы, которые содержатся в фармацевтической лекарственной форме в соответствии с изобретением, когда их подвергают действию постоянного усилия, составляющего, например, 50 Н, 100 Н, 200 Н, 300 Н, 400 Н, 500 Н или 600 Н при испытании предела прочности на разрыв, как описано выше (устройство для испытания материалов "Zwick Z 2.5", постоянное усилие), имеют такую способность подвергаться деформации, что они деформируются, не разламываясь при этом, до тех пор, пока расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) не уменьшается таким образом, что при указанном постоянном усилии какой-либо дальнейшей деформации не происходит, и в этом уравновешенном состоянии расстояние d между верхней прижимной пластиной (1a) и нижней прижимной пластиной (1b) составляет по меньшей мере 0,05 мм или по меньшей мере 0,10 мм, предпочтительно по меньшей мере 0,15 мм или по меньшей мере 0,20 мм, более предпочтительно по меньшей мере 0,25 мм или по меньшей мере 0,30 мм, ещё более предпочтительно по меньшей мере 0,35 мм или по меньшей мере 0,40 мм, ещё более предпочтительно по меньшей мере 0,45 мм или по меньшей мере 0,50 мм, даже более предпочтительно по меньшей мере 0,55 мм или по меньшей мере 0,60 мм, наиболее предпочтительно по меньшей мере 0,65 мм или по меньшей мере 0,70 мм и в частности по меньшей мере 0,75 или по меньшей мере 0,80 мм.

[0226] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением в условиях *in vitro* обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения в соответствии с Европейской Фармакопеей. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением обеспечивает такой профиль высвобождения, что в условиях *in vitro* в 600 мл 0,1 М HCl (pH 1) со скоростью 75 об/мин по истечении 30 мин (устройство II в соответствии с Фармакопеей США), высвобождается по меньшей мере 90 мас. % фармакологически действующего вещества, которое первоначально содержалось в лекарственной форме.

[0227] Термин "немедленное высвобождение", как его применяют к фармацевтическим лекарственным формам, понимается специалистами в данной области как имеющий структурные воздействия на соответствующие фармацевтические лекарственные формы. Например, термин определен в текущей версии Фармакопеи США (USP), общая статья 1092, "THE DISSOLUTION PROCEDURE: DEVELOPMENT AND VALIDATION" ("*Процедура растворения: разработка и валидизация*"), заглавие "STUDY DESIGN" ("*План исследования*"), "Time Points" ("*Временные точки*"). Для лекарственных форм с немедленным высвобождением продолжительность процедуры обычно составляет 30 - 60 минут; в большинстве случаев, для целей Фармакопеи достаточно одной временной точки. Промышленные и нормативные концепции сопоставимости и качественных характеристик продукта могут потребовать дополнительных временных точек, что также может быть необходимым в случае регистрации продукта или утверждения. При этом необходимо выбирать достаточное количество временных точек, для того чтобы надлежащим образом охарактеризовать возрастающую фазу и фазу плато кривой растворения. В соответствии с Биофармацевтической системой классификации, на которую ссылаются в нескольких Руководящих указаниях FDA (*Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США*), сильно растворимые, высокопроницаемые лекарственные средства, составленные с применением быстро растворяющихся продуктов, не должны подвергаться сравнению профилей, если они могут показывать высвобождение 85 % или более действующего вещества лекарственного средства в течение 15 минут. Для указанных видов продуктов достаточно одноточечного испытания. Однако, большинство продукты не подпадают в эту категорию. Профили растворимости продуктов с немедленным высвобождением обычно демонстрируют постепенное повышение, которое достигает 85 % - 100 % за 30 - 45 минут. Таким образом, временные точки растворения в диапазоне, который составляет 15, 20, 30, 45, и 60 минут, являются обычными для большинства продуктов с немедленным высвобождением.

[0228] Предпочтительно, в физиологических условиях фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением высвобождает по истечении 30 минут, по меньшей мере 70 %, более предпочтительно по меньшей мере 75 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 80 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 82 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 84 %, и в

частности по меньшей мере 86 % фармакологически активного соединения, первоначально содержащегося в фармацевтической лекарственной форме.

[0229] Предпочтительно, в физиологических условиях фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением высвобождает по истечении 10 минут по меньшей мере 70 %, более предпочтительно по меньшей мере 73 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 76 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 78 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 80 %, и в частности по меньшей мере 82 % фармакологически активного соединения, первоначально содержащегося в фармацевтической лекарственной форме.

[0230] Дополнительно предпочтительные профили высвобождения B^1 - B^{10} подытожены здесь в таблице ниже [все данные в мас. % высвободившегося фармакологически активного соединения]:

время	B^1	B^2	B^3	B^4	B^5	B^6	B^7	B^8	B^9	B^{10}
10 мин	≥ 30	≥ 35	≥ 40	≥ 45	≥ 50	≥ 60	≥ 70	≥ 80	≥ 80	≥ 80
20 мин	≥ 50	≥ 55	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 75	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 95
30 мин	≥ 55	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 75	≥ 85	≥ 90	≥ 95	≥ 95	≥ 95
40 мин	≥ 60	≥ 65	≥ 70	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95
50 мин	≥ 65	≥ 70	≥ 80	≥ 85	≥ 88	≥ 92	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95
60 мин	≥ 75	≥ 80	≥ 85	≥ 90	≥ 92	≥ 94	≥ 95	≥ 95	≥ 95	≥ 95

[0231] Предпочтительно, профиль высвобождения, действующее вещество и фармацевтические вспомогательные вещества фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением являются стабильными после хранения, предпочтительно после хранения при повышенной температуре, например, 40 °C, на протяжении 3 месяцев в герметичных ёмкостях.

[0232] По отношению к профилю высвобождения, "стабильный" означает, что при сравнении начального профиля высвобождения с профилем высвобождения после хранения, в любой заданный момент времени профили высвобождения отличаются друг от друга самое большее на 20 %, более предпочтительно самое большее на 15 %, ещё более предпочтительно самое большее на 10 %, ещё более предпочтительно самое большее на 7,5 %, наиболее предпочтительно самое большее на 5,0 %, и в частности самое большее на 2,5 %.

[0233] По отношению к действующему веществу и вспомогательным веществам, "стабильный" означает, что фармацевтические лекарственные формы соответствуют требованиям EMEA (*Европейское агентство по оценке*

лекарственных препаратов) относительно срока годности фармацевтических продуктов.

[0234] Подходящие условия *in vitro* являются известными специалисту в данной области. В этом отношении, например, может быть упомянута Европейская Фармакопея. Предпочтительно, профиль высвобождения определяют в следующие условиях: прибор с лопастной мешалкой, без грузила, 50 об/мин, 37±5 °C, 900 мл искусственного кишечного сока с pH 6,8 (фосфатный буфер) или pH 4,5. В предпочтительном варианте осуществления, скорость вращения лопастной мешалки повышают до 75 об/мин.

[0235] В предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением приспособлена для применения один раз в день. В другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением приспособлена для применения два раза в день. В ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением приспособлена для применения три раза в день. При этом в ещё другом предпочтительном варианте осуществления, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением приспособлена для применения более часто, чем три раза в день, например, 4 раза в день, 5 раз в день, 6 раз в день, 7 раз в день или 8 раз в день.

[0236] Для целей описания, "два раза в день" означает равные или примерно равные интервалы времени, т.е. каждые 12 часов, или разные интервалы времени, например, 8 и 16 часов или 10 и 14 часов, между отдельными применениями.

[0237] Для целей описания, "три раза в день" означает равные или примерно равные интервалы времени, т.е. каждые 8 часов, или разные интервалы времени, например, 6, 6 и 12 часов; или 7, 7 и 10 часов, между отдельными применениями.

[0238] Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением в условиях *in vitro* имеет время распадаемости, как было установлено в соответствии с Европейской Фармакопеей, составляющее самое большее 5 минут, более предпочтительно самое большее 4 минуты, ещё более предпочтительно самое большее 3 минуты, ещё более предпочтительно

самое большее 2,5 минут, наиболее предпочтительно самое большее 2 минуты, и в частности самое большее 1,5 минуты.

[0239] Неожиданно было выявлено, что пероральные лекарственные формы могут быть разработаны с тем, чтобы обеспечивать наилучшее соотношение между защищенностью от применения не по назначению, временем распадаемости и высвобождением действующего вещества, концентрацией действующего вещества, технологическими свойствами (в частности, способностью формироваться в таблетки) и соблюдением пациентом режима и схемы лечения.

[0240] Защищенность от применения не по назначению и высвобождение действующего вещества противодействуют друг другу. При том, что меньшие частицы обычно должны демонстрировать более быстрое высвобождение фармакологически активного соединения, для защиты от применения не по назначению требуется определенный минимальный размер частиц, для того чтобы эффективно предотвращать злоупотребление, например, в.в. введение. При этом, чем больше частицы, тем меньше они подходят для злоупотребления назальным путём. Чем меньше частицы, тем быстрее происходит образование геля. Таким образом, высвобождение действующего вещества, с одной стороны, и защищенность от применения не по назначению, с другой стороны, могут быть оптимизированы посредством подбора наилучшего соотношения.

[0241] В предпочтительном варианте осуществления фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением, частицы экструдируют из горячего расплава. Таким образом, частицы в соответствии с изобретением предпочтительно получают в результате экструзии из расплава, и при этом для изготовления частиц в соответствии с изобретением также могут применяться другие методы горячего формования, такие как прессование в пресс-форме при повышенной температуре, или нагревание частиц, которые были получены посредством традиционного прессования на первой стадии, а затем нагревались выше температуры размягчения полиалкиленоксида, содержащегося в частицах, на второй стадии, с тем, чтобы получить твёрдые фармацевтические лекарственные формы. В этом отношении, горячее формование означает формирование, или формование массы после применения тепла. В предпочтительном варианте осуществления, частицы термоформируют посредством экструзии из горячего расплава.

[0242] В предпочтительном варианте осуществления, частицы получают посредством экструзии из горячего расплава, предпочтительно с помощью двухшнекового экструдера. Экструзия из расплава предпочтительно обеспечивает экструдированную из расплава полосу, которую предпочтительно нарезают на монолиты, которые затем необязательно прессуют и формуют в частицы. Предпочтительно, прессование осуществляется с помощью матрицы и пуансона, предпочтительно из монолитной массы, полученной в результате экструзии из расплава. Если в результате экструзии из расплава получают монолитную массу, то предпочтительно стадию прессования проводят на монолитной массе, которая находится при температуре окружающей среды, а именно, при температуре в диапазоне от 20 до 25 ° С. При этом полосы, полученные в результате экструзии, могут либо подвергаться стадии прессования как таковой, либо, до стадии прессования, могут нарезаться. Такое нарезание может выполняться посредством обычных методов, например, применяя вращающиеся ножи или сжатый воздух, при повышенной температуре, например, когда экструдированная полоса ещё тёплая после экструзии из горячего расплава, или при температуре окружающей среды, т.е., после того, как экструдированная полоса была подвержена охлаждению. Когда экструдированная полоса ещё тёплая, разделение экструдированной полосы на экструдированные частицы предпочтительно выполняют посредством нарезания экструдированной полосы сразу же после того, как она покинула экструзионную матрицу. Является возможным подвергать экструдированные полосы стадии прессования или стадии нарезания, когда они ещё тёплые, то есть более или менее сразу же после стадии экструзия. Экструзию предпочтительно проводят с помощью применения двухшнекового экструдера.

[0243] Частицы фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением могут быть получены посредством разных способов, где особо предпочтительные способы поясняются более подробно ниже. Некоторые из подходящих способов уже были описаны в уровне техники. В этом отношении, например, могут быть упомянуты WO 2005/ 016313, WO 2005/016314, WO 2005/063214, WO 2005/102286, WO 2006/002883, WO 2006/002884, WO 2006/002886, WO 2006/082097, и WO 2006/082099,

[0244] Как правило, способ получения частиц в соответствии с изобретением предпочтительно содержит следующие стадии:

(a) смешивание всех ингредиентов;

(б) необязательно предварительное формование смеси, полученной на стадии (а), предпочтительно посредством применения к смеси, полученной на стадии (а), тепла и/или силы, при этом количество тепла, которое подается, предпочтительно не является достаточным для нагревания полиалкиленоксида до его температуры размягчения;

(в) затвердевание смеси посредством применения тепла и силы, при этом является возможным подавать тепло во время и/или перед применением усилия, и при этом количество тепла, которое подается, является достаточным для нагревания полиалкиленоксида по меньшей мере до его температуры размягчения; а после этого подвержение материала охлаждению, и удаление силы

(г) необязательно разделение затвердевшей смеси; и

(д) необязательно обеспечение плёночной оболочки.

[0245] Тепло может подаваться непосредственно, например, посредством контакта или с помощью горячего газа, такого как горячий воздух, или с помощью ультразвука; или оно подается опосредованно посредством трения и/или сдвиговых усилий. При этом может применяться усилие, и/или частицы могут формоваться, например, посредством прямого таблетирования, или с помощью подходящего экструдера, в частности, с помощью шнекового экструдера, снабженного с одним или двумя шнеками (одношнековый экструдер и двухшнековый экструдер, соответственно) или с помощью планетарного зубчатого экструдера.

[0246] Конечная форма частиц может, либо обеспечиваться во время затвердевания смеси посредством применения тепла и усилия (стадия (в)), либо на последующей стадии (стадия (д)). В обоих случаях, смесь всех компонентов предпочтительно находится в пластифицированном состоянии, т.е. предпочтительно, формирование выполняют при температуре, по меньшей мере выше температуры размягчения полиалкиленоксида. Однако, также является возможной и может быть предпочтительной экструзия при более низких температурах, например, при температуре окружающей среды.

[0247] В предпочтительном варианте осуществления, смесь ингредиентов нагревают и впоследствии прессуют в условиях (время, температура и давление), достаточных для того, чтобы достичь желательных механических свойств, например, предела прочности на разрыв и подобного. Этого можно достичь, например, с помощью таблеточной машины, которую либо нагревают, и/или

которую наполняют нагретой смесью, которую затем прессуют без дополнительной подачи тепла, или с одновременной дополнительной подачей тепла.

[0248] В другом предпочтительном варианте осуществления, смесь ингредиентов нагревают и одновременно прессуют в условиях (время, температура и давление), достаточных для того, чтобы достичь желательных механических свойств, например, предела прочности на разрыв и подобного. Это может достигаться, например, с помощью экструдера с одной или большим количеством зон нагревания, где смесь нагревается и одновременно подвергается воздействию экструзионных усилий, которые в конце концов приводят к опрессовке нагретой смеси.

[0249] В ещё другом варианте осуществления, смесь ингредиентов прессуют в условиях окружающей среды с достаточным давлением, и затем нагревают (сушат) в условиях (время, температура), достаточных для того, чтобы достичь желательных механических свойств, например, предела прочности на разрыв и подобного. Это может достигаться, например, посредством сушильной камеры, в которой спрессованные изделия сушат на протяжении достаточного времени при достаточной температуре, предпочтительно без воздействия на них посредством дополнительного давления. Такой способ дополнительно описан, например, в US 2009/0081290.

[0250] Особенно предпочтительный способ изготовления частиц в соответствии с изобретением включает экструзию из горячего расплава. В этом способе, частицы в соответствии с изобретением получают посредством горячего формования с помощью экструдера, предпочтительно без какого-либо заметного последующего обесцвечивания экструдата.

[0251] Этот способ характеризуется тем, что

а) все компоненты смешивают,

б) полученную смесь нагревают в экструдере по меньшей мере до температуры размягчения полиалкиленоксида, и экструдируют через выходное отверстие экструдера в результате применения усилия,

в) всё ещё пластичный экструдат разделяют и формуют в частицы или

г) охлажденный и необязательно повторно нагретый разделённый экструдат формуют в частицы.

[0252] Смешивание компонентов в соответствии с процессом стадии а) также могут выполнять в экструдере.

[0253] Компоненты также могут смешиваться в смесителе, известном специалисту в данной области. Смеситель может, например, быть вращающимся смесителем, встряхивающим смесителем, смесителем со сдвиговыми усилиями или смесителем принудительного действия.

[0254] Предпочтительно расплавленную смесь, которая была нагрета в экструдере по меньшей мере до температуры размягчения полиалкиленоксида, экструдируют из экструдера через матрицу по меньшей мере с одним отверстием, предпочтительно с рядом отверстий.

[0255] Способ в соответствии с изобретением требует применения подходящих экструдеров, предпочтительно шнековых экструдеров. Шнековые экструдеры, которые снабжены двумя шнеками (двухшнековые экструдеры), являются особенно предпочтительными.

[0256] Предпочтительно, экструзию выполняют при отсутствии воды, т.е. воду не добавляют. Однако, следовые количества воды (например, присутствующие в результате атмосферной влажности), могут при этом присутствовать.

[0257] Экструдер предпочтительно содержит по меньшей мере две температурные зоны, причем нагревание смеси по меньшей мере до температуры размягчения полиалкиленоксида происходит в первой зоне, которая расположена ниже по потоку от зоны загрузки, и, необязательно, зоны смешивания. Выход смеси предпочтительно составляет от 1,0 кг до 15 кг/час. В предпочтительном варианте осуществления, выход составляет от 0,5 кг/час до 3,5 кг/час. В другом предпочтительном варианте осуществления, выход составляет от 4 до 15 кг/час.

[0258] В предпочтительном варианте осуществления, давление в экструзионной матрице находится в пределах диапазона, который составляет от 25 до 200 бар. Давление в экструзионной матрице может среди прочего регулироваться посредством геометрических размеров экструзионной матрицы, профиля температуры, скорости экструзия, количества отверстий в матрице, конфигурации шнека, начальной стадии загрузки в экструдер, и подобного.

[0259] Геометрические размеры экструзионной матрицы или геометрические размеры отверстий могут выбираться свободно. Экструзионная матрица или отверстия могут, соответственно, иметь круглое, продолговатое или

овальное поперечное сечение, где круглое поперечное сечение предпочтительно имеет диаметр, который составляет 0,1 мм to- 2 мм, предпочтительно 0,5 мм - 0,9 мм. Предпочтительно, экструзионная матрица или отверстия имеют круглое поперечное сечение. Кожух экструдера, который применяется в соответствии с изобретением, может нагреваться или охлаждаться. Соответствующее температурное регулирование, т.е. нагревание или охлаждение, предусмотрено таким образом, что смесь, которая будет экструдироваться, показывает по меньшей мере среднюю температуру (температура продукта), соответствующую температуре размягчения полиалкиленоксида, и не повышается выше температуры, при которой фармакологически активное соединение, которое будет обрабатываться, может повреждаться. Предпочтительно, температуру смеси, которая будет экструдироваться, доводят до температуры, ниже 180 °C, предпочтительно ниже 150 °C, и по меньшей мере до температуры размягчения полиалкиленоксида. Обычные температуры экструзии составляют 120 °C и 150 °C.

[0260] В предпочтительном варианте осуществления, крутящий момент экструдера находится в пределах диапазона, который составляет от 30 до 95 %. Крутящий момент экструдера может среди прочего регулироваться посредством геометрических размеров экструзионной матрицы, профиля температур, скорости экструзия, количества отверстий в экструзионной матрице, конфигурацией шнека, начальной стадией загрузки в экструдер, и подобного.

[0261] После экструзии расплавленной смеси и необязательного охлаждения экструдированной полосы или экструдированных полос, экструдаты предпочтительно разделяют. Это разделение может предпочтительно выполняться посредством нарезания экструдатов с помощью поворотных или вращающихся ножей, проволоки, лезвий или с помощью лазерных резаков.

[0262] Предпочтительно, промежуточное или конечное хранение необязательно разделённого экструдата или конечной формы частиц в соответствии с изобретением осуществляют в не содержащей кислород атмосфере, которой можно достичь, например, с помощью применения поглотителей кислорода.

[0263] Разделённый экструдат может прессоваться в частицы, с тем, чтобы придать частицам конечную форму.

[0264] Применение в экструдере усилия, прикладываемого по меньшей мере к пластифицированной смеси, регулируют посредством настраивания скорости вращения перемещающего устройства в экструдере и его геометрических размеров, а также посредством подбора размеров выходного отверстия, таким образом, что давление, необходимое для экструдирования пластифицированной смеси, нагнетается в экструдер, предпочтительно непосредственно перед экструзией. Параметры экструзии, которые, для каждой конкретной композиции, необходимы для получения фармацевтической лекарственной формы с желательными механическими свойствами, могут быть установлены путем простого предварительного испытания.

[0265] Например, но не ограничиваясь этим, экструзия может выполняться посредством двухшнекового экструдера типа ZSE 18 или ZSE27 (компания Leistritz, Нюрнберг, Германия), диаметры шнеков 18 или 27 мм. Могут применяться шнеки, которые имеют эксцентричные или тупые концы. Могут применяться нагреваемую экструзионную матрицу с круглым отверстием или рядом отверстий, каждое из которых имеет диаметр, составляющий 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 или 1,0 мм. В случае двухшнекового экструдера типа ZSE 18, параметры экструзии можно, например, доводить до следующих значений: скорость вращения шнеков: 120 Upm; скорость подачи 2 кг/ч для ZSE 18 или 5 кг/ч, 10 кг/ч, или даже 20 кг/ч и более для ZSE27; температура продукта спереди экструзионной матрицы 125 °C и сзади экструзионной матрицы 135 °C; и температура кожуха: 110 °C. Как правило, выход экструдата может повышаться в результате увеличения количества экструзионных матриц на выходе из экструдера.

[0266] Предпочтительно, экструзию выполняют с помощью двухшнековых экструдеров или планетарных зубчатых экструдеров, при этом в частности, двухшнековые экструдеры (вращающиеся в одном направлении или вращающиеся в противоположных направлениях) являются предпочтительными.

[0267] Частицы в соответствии с изобретением предпочтительно получают посредством горячего формования с помощью экструдера, без какого-либо заметного последующего обесцвечивания экструдатов. При этом частицы могут быть получены, например, с помощью Micro Pelletizer (компания Leistritz, Нюрнберг, Германия).

[0268] Способ изготовление частиц в соответствии с изобретением предпочтительно выполняют непрерывно. Предпочтительно, способ включает экструзию однородной смеси всех компонентов. В частности, является преимущественным, если полученный таким образом промежуточный продукт, например, полоса, полученную в результате экструзии, демонстрирует однородные свойства. В частности, желательными являются однородная плотность, однородное распределение активного соединения, однородные механические свойства, однородная пористость, однородный внешний вид поверхности, и т.д. Только в таких условиях может обеспечиваться однородность фармакологических свойств, таких как стабильность профиля высвобождения, и при этом количество выбраковок может поддерживаться на низком уровне.

[0269] Предпочтительно, частицы в соответствии с изобретением могут упоминаться как "экструдированные пеллеты". Термин “экструдированные пеллеты” имеет структурные особенности, которые известны специалистам в данной области. Специалист в данной области знает, что пеллетированные лекарственные формы могут быть изготовлены посредством ряда методов, включая:

- наслоение действующего вещества на сахарную крупку или крупинки микрокристаллической целлюлозы,
- сушку распылением,
- распылительную кристаллизацию,
- ротационное гранулирование,
- экструзию из горячего расплава,
- сферонизацию материалов с низкой температурой плавления, или
- экструзию влажной массы с последующей сферонизацией.

[0270] Соответственно, "экструдированные пеллеты" могут быть получены либо посредством экструзии из горячего расплава, либо посредством экструзии с последующей сферонизацией.

[0271] "Экструдированные пеллеты" могут отличаться от других видов пеллет, поскольку экструдированные пеллеты обычно имеют разную форму. Обычно, форма экструдированных пеллет более похожа на обрезанные стерженьки, чем на идеальные сферы.

[0272] "Экструдированные пеллеты" могут отличаться от других видов пеллет, поскольку они разные по структуре. Например, наслоение действующего

вещества на крупинки позволяет получить многослойные пеллеты, которые имеют сердцевину, при этом экструзия обычно позволяет получить монолитную массу, содержащую однородную смесь всех ингредиентов. Подобным образом, сушка распылением и распылительная кристаллизация обычно позволяет получить сферы, при этом экструзия обычно позволяет получить цилиндрическими экструдаты, которые могут впоследствии подвергаться сферонизации.

[0273] Структурные различия между “экструдированными пеллетами” и “агломерированными пеллетами” имеет большое значение, поскольку они могут влиять на высвобождение активных веществ из пеллет и, следовательно, приводить к различным фармакологическим профилям. По этой причине, специалист в области фармацевтических лекарственных форм не будет считать “экструдированные пеллеты” эквивалентными “агломерированным пеллетам”.

[0274] Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением могут быть изготовлены посредством любого традиционного способа. Однако, предпочтительно, фармацевтические лекарственные формы получают посредством прессования. Таким образом, частицы, как определено выше, предпочтительно смешивают, например, составляют смеси и/или гранулируют (например, подвергают влажной грануляции), с матричным материалом, и полученную смесь (например, комбинацию или гранулят) затем прессуют, предпочтительно в формах, с тем, чтобы сформовать фармацевтические лекарственные формы. Также предусматривается, что частицы, описанные в этой заявке, могут включаться в матрицу посредством применения других способов, например, посредством гранулирования из расплава (например, применяя жирные спирты и/или растворимые в воде воски и/или нерастворимые в воде воски), или посредством гранулирования с большим усилием сдвига, после чего следует прессование.

[0275] В случае, когда фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением изготавливают с применением эксцентричного пресса, то усилие прессования предпочтительно находится в пределах диапазона, который составляет от 5 до 15 кН. Когда фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением изготавливают с применением вращающегося пресса, то усилие прессования предпочтительно находится в

пределах диапазона, который составляет от 5 до 40 кН, в определенных вариантах осуществления >25 кН, в других вариантах осуществления 13 кН.

[0276] Фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением необязательно могут содержать покрытие, например, поверхностное покрытие. Покрытие предпочтительно наносят уже после формирования фармацевтических лекарственных форм. Покрытие может применяться до или после процесса сушки. Предпочтительные покрытия представляют собой покрытия Opadry®, доступные от компании Colorcon. Другими предпочтительными покрытиями являются покрытия Opaglos®, также коммерчески доступные от компании Colorcon.

[0277] Фармацевтическая лекарственная форма в соответствии с изобретением характеризуется отличной стабильностью при хранении. Предпочтительно, после хранения на протяжении 6 месяцев, 3 месяцев, 2 месяцев, или 4 недель при температуре 40 °C и 75 % отн. влажности, содержание фармакологически активного соединения составляет до по меньшей мере 98,0 %, более предпочтительно по меньшей мере 98,5 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 99,0 %, ещё более предпочтительно по меньшей мере 99,2 %, наиболее предпочтительно по меньшей мере 99,4 % и в частности по меньшей мере 99,6 %, его первоначального содержания до хранения. Подходящие методы определения содержания фармакологически активного соединения в фармацевтической лекарственной форме являются известны специалисту в данной области. В этом отношении ссылаются на Европейскую Фармакопею или Фармакопею США, в частности, на ВЭЖХ с обращенной фазой. Предпочтительно, фармацевтическую лекарственную форму хранят в закрытых, предпочтительно герметичных ёмкостях.

[0278] Частицы и фармацевтические лекарственные формы в соответствии с изобретением могут применяться в медицине, например, в качестве анальгетика. По этой причине, в частности, частицы и фармацевтические лекарственные формы являются подходящими для лечения или устранения боли. В таких фармацевтических лекарственных формах, фармакологически активное соединение предпочтительно представляет собой анальгетик.

[0279] Дополнительный аспект в соответствии с изобретением относится к фармацевтической лекарственной форме, как описано выше, для применения при лечении боли.

[0280] Дополнительный аспект в соответствии с изобретением относится к применению фармацевтической лекарственной формы, как описано выше, для предотвращения или воспрепятствования злоупотреблению фармакологически активного соединения, содержащегося в ней.

[0281] Дополнительный аспект в соответствии с изобретением относится к применению фармацевтической лекарственной формы, как описано выше, для предотвращения или воспрепятствования непреднамеренной передозировки фармакологически активного соединения, содержащегося в ней.

[0282] В связи с этим, изобретение также относится к применению фармакологически активного соединения, как описано выше, и/или полиалкиленоксида, как описано выше, для изготовления фармацевтической лекарственной формы в соответствии с изобретением для профилактики и/или лечения нарушения, предотвращая таким образом передозировку фармакологически активного соединения, в частности, вследствие измельчения фармацевтической лекарственной формы посредством механического воздействия.

[0283] Приведенные далее примеры иллюстрируют изобретение, но не должны при этом считаться такими, которые ограничивают его объём.

Общие рабочие процедуры

[0284] Порошкообразные смеси различных ингредиентов получали посредством взвешивания (весы 10 кг), просеивания (ручное сито 1,0 мм) и составляли смеси. Полученные таким образом порошкообразные смеси затем экструдировали из горячего расплава (двухшнековый экструдер, Leistritz ZSE 18, тупые концы месильных элементов, и диаметр экструзии, составляющий 8 x 0,8 мм). Экструдаты пеллетировали (LMP) и затем анализировали.

[0285] Исследовали растворение *in vitro* в соответствии с Фармакопеей США (устройство II), в 600 мл 0,1 M HCl (pH 1), со скоростью 75 об/мин (n=3).

[0286] Устойчивость к экстракции растворителями исследовали посредством добавления частицы в 5 мл кипящей воды. После кипения в течение 5 минут, жидкость втягивали в шприц (игла 21G, снабженная сигаретным фильтром), и количество фармакологически действующего вещества, содержащегося в жидкости в шприце, определяли с помощью ВЭЖХ.

[0287] Испытание осуществляли в отношении экструдатов как таковых, но не в отношении капсул или таблеток, которые содержат такие экструдаты, так

как это испытание более релевантное в отношении злоупотребления лекарственными средствами. Относительно других составляющих компонентов лекарственных форм (например, капсул или таблеток), то для лица, злоупотребляющего наркотиками, обычно возникают даже большие сложности, когда пытаются нарушить целостность такой лекарственной формы, например, в результате засорения фильтров шприцов и подобного. Так, при осуществлении нарушения целостности, лица, которые злоупотребляют наркотиками, часто вначале отделяют субъединицы лекарственных форм (здесь экструдаты), которые содержат действующее вещество, от остальной части лекарственных форм, для того чтобы облегчить последующее злоупотребление, например, с помощью экстракции. Соответственно, является более важным оценить защищенность от применения не по назначению экструдатов, а не целых лекарственных форм.

Пример 1 - Оксикодон:

[0288] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава при следующих условиях экструзии:

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Оксикодон HCl	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56	10,00/5,56
Лимонная кислота	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80	1,44/0,80
Макрогол 6000	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00	25,20/14,00
α-токоферол	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20	0,36/0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00	9,00/5,00
Полиэтилен-оксид 7 Mio.	98,00 /54,44	98,00 /54,44	98,00 /54,44	98,00 /54,44	95,22 /52,20
Натрия бикарбонат	-	-	-	-	2,78/1,54
Натрия крахмал гликолят	36,00/20,00	-	-	-	-
Кроскармел-лоза натрия	-	36,00/20,00	-	-	-
Крахмал 1500	-	-	36,00/20,00	-	-
Кукурузный крахмал	-	-	-	36,00 /20,00	-
Карбомер Карбопол 71G	-	-	-	-	36,00 /20,00
∑	180,00 /100,00	180,00 /100,00	180,00 /100,00	180,00 /100,00	180,00 /100,00

	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Скорость шнека [об/мин]	100	100	100	100	120
Скорость подачи [г/мин]	16,66	16,66	16,66	16,66	16,66
Давление расплава [бар]	119	141	136	135	116
Температура расплава [°C]	140	143	142	143	145

[0289] Испытание растворения *in vitro* выявило следующие профили высвобождения:

Растворение оксикодона %	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
по истечении 5 мин	70	74	66	78	58
по истечении 15 мин	88	91	88	94	83
по истечении 30 мин	94	94	95	100	92
по истечении 60 мин	96	96	97	102	96

[0290] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5
1	0,00*	1,34	0,00*	22,40	0,00*
2	0,00*	3,07	20,20	30,32	0,00*
3	0,00*	1,26	6,03	18,67	0,00*
среднее значение [%]	0,00*	1,89	8,74	28,80	0,00*
CO [%]	0,00*	1,02	10,37	5,95	0,00*

*не испытывали, образец слишком желеобразный, и не мог втягиваться в шприц

[0291] На основании приведенных выше экспериментальных данных становится очевидным, что по мере того, как защищенные от применения не по назначению лекарственные формы, которые обеспечивают немедленное высвобождение, рассматриваются, испытуемые разрыхлители проявляют разную активность. В заданных экспериментальных условиях, производные целлюлозы (например, кроскармеллоза натрия) обеспечили наилучшую активность, за ними следуют производные крахмала (например, натрия крахмал гликолят) и выделяющие газ веществ (здесь натрия бикарбонат), за ними следуют

клейстеризованный крахмал (например, крахмал 1500) и обычный крахмал (например, природный кукурузный крахмал).

Пример 2 - Гидрокодон:

[0292] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава при следующих условиях экструзии:

	2-1	2-2
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Гидрокодон битартрат	10,00/5,56	10,00/5,56
Лимонная кислота	1,44/0,80	1,44/0,80
Макрогол 6000	25,20/14,00	25,20/14,00
α-токоферол	0,36/0,20	0,36/0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00/5,00	9,00/5,00
Полиэтиленоксид 7 Mio.	98,00/54,44	98,00/54,44
Карбоксиметилкрахмал	36,00/20,00	-
Кроскармеллоза натрия	-	36,00/20,00
∑	180,00/100,00	180,00/100,00
Скорость шнека [об/мин]	100	100
Скорость подачи [г/мин]	16,66	16,66
Давление расплава [бар]	132	157
Температура расплава [°C]	143	143

[0293] Испытание растворения *in vitro* выявило следующие профили высвобождения:

Растворение гидрокодона %	2-1	2-2
по истечении 5 мин	73	81
по истечении 15 мин	87	98
по истечении 30 мин	92	102
по истечении 60 мин	94	104

[0294] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	2-1	2-2
1	8,79	0,00*
2	4,75	1,09
3	2,78	1,70
среднее значение [%]	5,44	0,93
CO [%]	3,06	0,86

* не испытывали, образец слишком желеобразный, и не мог втягиваться в шприц

Пример 3 - Гидроморфон:

[0295] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава при следующих условиях экструзии:

	3-1	3-2
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Гидроморфон HCl	8,00/5,33	8,00/5,33
Лимонная кислота	1,20/0,80	1,20/0,80
Макрогол 6000	15,00/10,00	15,00/10,00
α-токоферол	0,30/0,20	0,30/0,20
Ксантановая камедь типа 602	7,50/5,00	7,50/5,00
Полиэтиленоксид 7 Mio.	88,00/58,67	88,00/58,67
Карбоксиметилкрахмал	30,00/20,00	-
Кроскармеллоза натрия	-	36,00/20,00
∑	150,00/100,00	150,00/100,00
Скорость шнека [об/мин]	100	100
Скорость подачи [г/мин]	16,66	16,66
Давление расплава [бар]	94	159
Температура расплава [°C]	146	145

[0296] Испытание растворения *in vitro* выявило следующие профили высвобождения:

Растворение гидроморфона %	3-1	3-2
по истечении 5 мин	51	43
по истечении 15 мин	81	78
по истечении 30 мин	91	91
по истечении 60 мин	93	94

[0297] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	3-1	3-2
1	22,89	12,25
2	18,18	4,47
3	0,00*	3,10
среднее значение [%]	13,69	6,61
CO [%]	12,09	4,94

* не испытывали, образец слишком желеобразный, и не мог втягиваться в шприц

Пример 4 - Морфин:

[0298] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава при следующих условиях экструзии:

	4-1	4-2
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Морфин сульфат · 5 H_2O	10,00/5,56	10,00/5,56
Лимонная кислота	1,44/0,80	1,44/0,80
Макрогол 6000	25,20/14,00	25,20/14,00
α-токоферол	0,36/0,20	0,36/0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00/5,00	9,00/5,00
Полиэтиленоксид 7 Mio.	98,00/54,44	98,00/54,44
Карбоксиметилкрахмал	36,00/20,00	-
Кроскармеллоза натрия	-	36,00/20,00
∑	180,00/100,00	180,00/100,00
Скорость шнека [об/мин]	100	
Скорость подачи [г/мин]	16,66	
Давление расплава [бар]	181	
Температура расплава [°C]	143	*

* не мог экструдироваться в заданных условиях; нужны более мощное оборудование или более высокие температуры

[0299] Испытание растворения *in vitro* выявило следующий профиль высвобождения:

Растворение морфин сульфата %	4-1
по истечении 5 мин	58
по истечении 15 мин	83
по истечении 30 мин	90
по истечении 60 мин	91

[0300] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	4-1
1	0,00*
2	0,00*

серия испытаний	4-1
3	0,00*
среднее значение [%]	0,00*
CO [%]	0,00*

* не испытывали, образец слишком желеобразный, и не мог втягиваться в шприц

Пример 5 – Амфетамин сульфат

[0301] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава при следующих условиях экструзии:

	5-1	5-2	5-3	5-4
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Амфетамин сульфат	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00
Лимонная кислота	2,00/0,80	2,00/0,80	-	-
ПЭГ 6000	35,00/14,00	35,00/14,00	32,60/13,00	32,60/13,00
α-токоферол	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20
Ксантановая камедь типа 602	-	12,50/5,00	-	-
Полиэтиленоксид 7 Mio.	182,50/73,00	120,00/48,00	136,90/54,70	136,90/54,70
Натрия гидрокарбонат	-	-	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	50/20,00	50,00/20,00	-
Крахмал 1500	-	-	-	-
Карбоксиметил-крахмал	-	-	-	50,00/20,00
ПВП-CL	-	-	-	-
∑	250,00/100,00	250,00/100,00	250,0/100,00	250,0/100,00
Скорость шнека [об/мин]	100	100	100	100
Загрузка экструдера [%]	75,00	75,00	75,00	75,00
Давление расплава [бар]	1	1	1	1
Температура расплава [°C]	145	145	145	145

	5-5	5-6	5-7
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Амфетамин сульфат	30,00/12,00	30,00/12,00	30,00/12,00
Лимонная кислота	-	-	-
ПЭГ 6000	32,60/13,00	32,60/13,00	32,60/13,04
α-токоферол	0,50/0,20	0,50/0,20	0,50/0,20
Ксантановая камедь типа 602	-	-	-

	5-5	5-6	5-7
на дозу	мг/ мас. %	мг/ мас. %	мг/ мас. %
Полиэтиленоксид 7 Mio.	136,90/54,70	136,90/54,70	136,90/54,76
Натрия гидрокарбонат	-	50,00/20,00	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	-
Крахмал 1500	50,00/20,00	-	-
Карбоксиметилкрахмал	-	-	-
ПВП-CL	-	-	50,00/20,00
∑	250,0/100,00	250,0/100,00	250,00/100,00
Скорость шнека [об/мин]	100	100	100
Загрузка экструдера [%]	75,00	75,00	75,00
Давление расплава [бар]	1	1	1
Температура расплава [°C]	145	145	145

[0302] Испытание растворения *in vitro* выявило следующие профили высвобождения:

Растворение амфетамин сульфата %	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
по истечении 5 мин	67	61	51	48	62	45	63
по истечении 15 мин	90	90	85	81	83	70	87
по истечении 30 мин	96	97	94	93	94	80	93
по истечении 60 мин	98	99	97	97	98	84	96

[0303] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	5-1	5-2	5-3	5-4	5-5	5-6	5-7
1	38,41	32,54	6,11	11,31	4,57	8,23	44,80
2	28,83	33,63	11,43	8,18	0,00*	8,61	51,17
3	23,67	12,16	14,56	5,20	0,00*	12,77	50,96
среднее значение [%]	30,30	26,11	10,70	8,23	0,00*	9,87	48,98
CO [%]	7,48	12,09	4,27	3,06	0,00*	2,52	3,62

*не испытывали, образец слишком желеобразный, и не мог втягиваться в шприц

[0304] На основании приведенных выше экспериментальных данных, становится очевидным, что по мере того, как защищенные от применения не по назначению лекарственные формы, которые обеспечивают немедленное высвобождение, рассматриваются, испытуемые разрыхлители проявляют улучшенную устойчивость к экстракции растворителями. Кроскармеллоза натрия (5-2, 5-3), карбоксиметилкрахмал (5-4), крахмал 1500 (5-5) и натрия

гидрокарбонат обеспечили наилучшие результаты, при этом ПВП-CL (5-7) не показывают преимущества перед сравнительной композицией (5-1).

Пример 6 - Гелеобразующее вещество и разрыхлитель:

[0305] Влияние присутствия и отсутствия гелеобразующего вещества, а также влияние присутствия и отсутствия разрыхлителя исследовали по аналогии с Примерами 1 – 5. Каждая из следующих композиций A - E были подготовлены для оксикодона, гидрокодона, морфин сульфата и гидроморфона, соответственно:

	6-А		6-Б		6-В		6-Г		6-Д		6-Е	
Вещество	мг	мас %	мг	мас %	мг	мас %	мг	мас %	мг	мас %	мг	мас %
API[1]	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56
Лимонная кислота	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80
ПЭГ	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00	25,20	14,00
α-ток.	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20
ПЭО	143,0	79,44	107,0	59,44	107,0	59,44	134,0	74,44	98,00	54,44	98,00	54,44
Карбопол	-	-	36,00	20,00	27,00	15,00	-	-			-	-
Ксантан	-	-	-	-	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00
Карб.MS	-	-	-	-	-	-	-	-	36,00	20,00	-	-
КросCS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	36,00	20,00
∑	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100	180	100

[1] Композиции A - E, содержащие гидроморфон в качестве API, были модифицированы тем, что они содержали только 8,00 мг гидроморфона. Разница в 2,00 мг была замещена соответствующим количеством ПЭО

API = фармакологически действующее вещество; ПЭГ = полиэтиленгликоль 6000; α-ток. = α-токоферол; ПЭО = полиэтиленоксид 7 Mio; Карбопол = карбопол 71G; Ксантан = ксантановая камедь; Карб.MS= карбоксиметилкрахмал; КросCS = кроскармеллоза натрия

[0306] В соответствии с изобретением определяли высвобождение *in vitro*, а также устойчивость к экстракции растворителями. Результаты в отношении разных фармакологически действующих веществ показаны в таблице ниже:

	Оксикодон		Гидрокодон		Морфин сульфат		Гидроморфон	
Лек. форма	экстраг.	раств.	экстраг.	раств.	экстраг.	раств.	экстраг.	раств.
6-А	50 %	73 %	40 %	87 %	34 %	87 %	49 %	84 %
6-Б	40 %	90 %	0 %	91 %	9 %	83 %	29 %	87 %
6-В	28 %	90 %	0 %	95 %	3 %	82 %	26 %	89 %
6-Г	12 %	91 %	32 %	75 %	14 %	88 %	33 %	91 %
6-Д	0 %	94 %	5 %	92 %	0 %	90 %	14 %	91 %
6-Е	2 %	94 %	1 %	103 %	-	-	7 %	91 %

экстраг. = экстрагированный в растворитель; раств. = растворение по истечении 30 минут

[0307] На основании приведенных выше сравнительных данных становится очевидным, что разрыхлители в лекарственных формах Д и Е в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают наилучшее действие в отношении немедленного высвобождения действующего вещества и устойчивости к экстракции растворителями для всех испытуемых фармакологически действующих веществ, при этом сравнительные лекарственные формы А, Б, В и Г обеспечивали только частичный эффект для некоторых из испытуемых фармакологически действующих веществ.

Пример 7 - Количество разрыхлителя Часть I:

[0308] Влияние содержания разрыхлителя исследовали по аналогии с Примерами 1 – 6. При этом изготавливали композиции 7-1 - 7-3 и определяли растворение *in vitro*, а также устойчивость к экстракции растворителями.

	7-1		7-2		7-3	
Вещество на дозу	мг	мас.%	мг	мас.%	мг	мас.%
Оксикодон HCl	10,00	5,56	10,00	5,56	10,00	5,56
Лимонная кислота	1,44	0,80	1,44	0,80	1,44	0,80
ПЭГ 6000	27,51	15,28	25,20	14,00	27,51	15,28
α-токоферол	0,36	0,20	0,36	0,20	0,36	0,20
Ксантановая камедь типа 602	9,00	5,00	9,00	5,00	9,00	5,00
ПЭО 7 Mio.	104,69	58,16	98,00	54,44	91,31	50,73
Натрия крахмалгликолят	27,00	15,00	36,00	20,00	45,00	25,00
∑	180,00	100,00	180,00	100,00	180,00	100,00
Растворение (n=3):						
0	0,00		0,00		0,00	
5	64,46		69,73		62,04	
15	78,42		87,57		81,83	
30	91,24		94,44		91,76	
60	94,82		96,49		95,12	
экстракция без измельчения:						
среднее значение [%]	10,10		0,00*		16,37	
CO [%]	4,67		0,00*		12,67	

* не испытывали, образец слишком желеобразный и не мог втягиваться в шприц

[0309] На основании приведенных выше сравнительных данных, становится очевидным, что в заданных условиях наилучшие результаты могут

достигаться при содержании разрыхлителя (в данном случае крахмалгликолят натрия), которое составляет 20 мас. %.

Пример 8 - Количество разрыхлителя Часть II:

[0310] Влияние содержания разрыхлителя исследовали по аналогии с Примерами 1 – 7. При этом изготавливали композиции 8-1 - 8-4 и *in vitro* определяли растворение, а также устойчивость к экстракции растворителями.

	8-1		8-2		8-3		8-4	
на дозу	мг	мас.%	мг	мас.%	мг	мас.%	мг	мас.%
Амфетамин сульфат	30,00	13,95	30,00	16,67	30,00	13,95	30,00	16,67
ПЭГ 6000	27,20	12,65	21,85	12,14	27,20	12,65	21,85	12,14
α-токоферол	0,43	0,20	0,36	0,20	0,43	0,20	0,36	0,20
Полиэтилен-оксид 7 Mio.	114,37	53,20	91,79	50,99	114,37	53,20	91,79	50,99
Кроскармеллоза натрия	43,00	20,00	36,00	20,00				
Крахмал 1500					43,00	20,00	36,00	20,00
□	*215,00*	*100,00*	*180,00*	*100,00*	*215,00*	*100,00*	*180,00*	*100,00*
Скорость шнека [об/мин]	100		100		100		100	
Загрузка экструдера [%]	75,00		75,00		75,00		75,00	
Давление расплава [бар]	1		1		1		1	
Температура расплава [°C]	145		145		145		145	

[0311] Испытание растворения *in vitro* выявило следующие профили высвобождения:

Растворение амфетамин сульфата %	8-1	8-2	8-3	8-4
по истечении 5 мин	60	74	75	78
по истечении 15 мин	91	94	82	81
по истечении 30 мин	97	99	84	87
по истечении 60 мин	97	99	85	88

[0312] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению обеспечило следующие результаты (где все испытуемые пеллеты, которые оставались целыми после испытания предела прочности на разрыв, достигли своего верхнего предела усилия):

серия испытаний	8-1	8-2	8-3	8-4
1	7,92	17,51	0,00*	6,42

серия испытаний	8-1	8-2	8-3	8-4
2	7,74	12,79	0,00*	3,66
3	8,49	16,85	0,00*	1,83
среднее значение [%]	8,05	15,72	0,00*	3,97
CO [%]	0,39	2,56	0,00*	2,31

*не испытывали, образец слишком желеобразный и не мог втягиваться в шприц

[0313] На основании приведенных выше сравнительных данных становится очевидным, что в заданных условиях более низкое содержание разрыхлителя обеспечивает лучшую устойчивость к экстракции растворителями.

Пример 9 – Таблетки, содержащие пеллеты 8-1 и 8-4:

[0314] Изготавливали таблетки, содержащие пеллеты 8-1 и 8-4:

на таблетку [мг]	на таблетку [мг]	Вспомогательные вещества	[%]	Форма
215,00	30,00	Амфетамин сульфат	30,71	Пеллеты
	114,37	Полиэтиленоксид 7 Mio.		
	27,20	Макрогол 6000		
	0,43	Альфа-токоферол		
	43,00	Кроскармеллоза натрия		
485,00		Микрокристаллическая целлюлоза	69,29	Порошковая смесь
		Кросповидон		
		Магния стеарат соотв. Европ. Фармакоп.		
700,0	700,0	-	100,00	-

на таблетку [мг]	на таблетку [мг]	Вспомогательные вещества	[%]	Форма
180	30,00	Амфетамин сульфат	25,71	Пеллеты
	91,79	Полиэтиленоксид 7 Mio.		
	21,85	Макрогол 6000		
	0,36	Альфа-токоферол		
	36,0	Крахмал 1500		
520,00		Микрокристаллическая целлюлоза	74,29	Порошковая смесь
		Кросповидон		
		Магния стеарат соотв. Европ. Фармакоп.		
700,0	700,0	-	100,00	-

[0315] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению превращенных в порошок пеллет и превращенных в порошок таблеток обеспечило следующие результаты:

серия испытаний	Таблетка, содержащая пеллеты 8-1	Таблетка, содержащая пеллеты 8-4
1	2,27	0,00*
2	2,48	0,00*
3	0,00*	0,00*
среднее значение [%]	0,00*	0,00*
CO [%]	0,00*	0,00*

*не испытывали, образец слишком желеобразный и не мог втягиваться в шприц

[0316] На основании приведенных выше сравнительных данных, становится очевидным, что в заданных условиях содержащие пеллеты таблетки обеспечивают улучшенную устойчивость к экстракции растворителями, по сравнению с пеллетами как таковыми.

Пример 10 - Пеллеты, содержащие оксикодон и таблетки, содержащие пеллеты, содержащие оксикодон:

[0317] Изготавливали порошкообразные смеси следующих ингредиентов, и впоследствии экструдировали из горячего расплава:

	10-1
на дозу	мг / мас. %
Оксикодон HCl	30,00/12,00
Лимонная кислота	1,25/0,50
α-токоферол	0,50/0,20
Полиэтиленоксид 7 Mio.	133,25/53,30
Макрогол 6000	35,00/14,00
Карбопол 71G	50,00/20,00
∑	250,00/100,00

[0318] Были изготовлены таблетки, содержащие пеллеты, включающие оксикодон:

	на таблетку	
Вспомогательные вещества	[мг]/	[мас. %]
Пеллеты, включающие оксикодон	250,00	50,00
Avicel PH101/ПВП-CL	250,00	50,00
Aerosil 200		
Магний стеарат		
∑	500,00	100,00

[0319] Испытание в отношении защищенности от применения не по назначению целых таблеток и целых пеллет обеспечило следующие результаты:

серия испытаний	Пеллеты, включающие оксикодон	Таблетки, содержащие пеллеты, включающие оксикодон
1	47,10	30,90
2	46,82	27,97
3	39,68	27,23
среднее значение [%]	44,53	28,70

[0320] На основании приведенных выше сравнительных данных, становится очевидным, что в заданных условиях таблетки, содержащие пеллеты, обеспечивают лучшую устойчивость к экстракции растворителями, по сравнению с пеллетами как таковыми.

Пример 11 - Пеллеты, включающие амфетамин, и капсулы, содержащие пеллеты, которые включают амфетамин:

[0321] а) Изготавливали капсулы, содержащие пеллеты 8-1 и 8-4.

Фаза [мг]	Компонент	Количество на капсулу [мг]	Количество [%]
Пеллеты 215,00	Амфетамин сульфат	30,00	54,43
	Полиэтиленоксид 7000000	114,37	
	Макрогол 6000	27,20	
	Альфа-токоферол	0,43	
	Кроскармеллоза натрия (Vivasol®)	43,00	
Порошковая смесь 180,00	Маннитол (Partek M200®)	180,00	45,57
	Коллоидный диоксид кремния		
Сумма 395,00 мг			100,00

Фаза [мг]	Компонент	Количество на капсулу [мг]	Количество [%]
Пеллеты 180,00	Амфетамин сульфат	30,00	50,00
	Полиэтиленоксид 7000000	91,79	
	Макрогол 6000	21,85	
	Альфа-токоферол	0,36	
	Предварительно желатинированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	36,00	
Порошковая смесь 180,00	Маннитол (Partek M200®)	180,00	50,00
	Коллоидный диоксид кремния		
Сумма 360,00 мг			100,00

[0322] Смеси наполняли в капсулы размера 0.

[0323] б) Пеллеты 8-4 покрывали защитным покрытием (Opadry clear) посредством процесса гранулирования в жидком слое, и покрытые таким образом пеллеты наполняли в капсулы без дополнительных составляющих компонентов.

Фаза [мг]	Компонент	Количество на капсулу [мг]	Количество [%]
Пеллеты 193,90	Амфетамин сульфат	30,00	100,00
	Полиэтиленоксид 7000000	91,79	
	Макрогол 6000	21,85	
	Альфа-токоферол	0,36	
	Предварительно желатинированный кукурузный крахмал (Starch 1500)	36,00	
	Opadry II clear	13,90	
Сумма 193,90 мг			100,00

[0324] Покрытые пеллеты наполняли в капсулы размера 0.

[0325] Профили высвобождения *in vitro* всех трёх видов капсул показаны на Фигуре 4.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Защищенная от применения не по назначению фармацевтическая лекарственная форма, содержащая совокупность частиц, которые включают фармакологически активное соединение, полиалкиленоксид, и разрыхлитель;

при этом фармакологически активное соединение распределено в матрице, содержащей полиалкиленоксид и разрыхлитель;

при этом содержание разрыхлителя составляет более 5,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц;

при этом содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 25 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц; и

при этом лекарственная форма в условиях *in vitro* обеспечивает немедленное высвобождение фармакологически активного соединения в соответствии с Европейской Фармакопеей.

2. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 1, которая имеет предел прочности на разрыв, составляющий по меньшей мере 300 Н.

3. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 1 или 2, которая демонстрирует устойчивость к экстракции растворителями, таким образом, что когда

(I) фармацевтическую лекарственную форму, которая либо является целой, либо была измельчена вручную с помощью двух ложек, добавляют в 5 мл очищенной воды,

(II) жидкость нагревают до точки кипения,

(III) жидкость кипятят в закрытом сосуде в течение 5 мин без добавления дополнительной очищенной воды,

(IV) горячую жидкость втягивают в шприц, и

(V) определяют количество фармакологически активного соединения, содержащегося в жидкости в шприце,

то жидкая часть лекарственной формы, которая может отделяться от остальной части посредством шприца, составляет самое большее 10 мас. %

фармакологически активного соединения, содержащегося в лекарственной форме первоначально.

4. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель выбирают из группы, состоящей из полисахаридов, крахмалов, производных крахмала, производных целлюлозы, акрилатов, поливинилпирролидонов, и выделяющих газ веществ.

5. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит полисахарид.

6. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 5, где полисахарид представляет собой смесь полисахаридов, полученную из соевых бобов или альгината натрия.

7. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит крахмал.

8. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 7, где крахмал представляет собой обычный крахмал или клейстеризованный крахмал.

9. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит производное крахмала.

10. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 9, где производное крахмала представляет собой крахмалгликолят натрия или карбоксиметилкрахмал натрия.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит производное целлюлозы.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 11, где производное целлюлозы представляет собой кроскармеллозу натрия.

13. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит акрилат.

14. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 13, где акрилат представляет собой карбопол.

15. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит поливинилпирролидон.

16. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 15, где поливинилпирролидон представляет собой кросповидон.

17. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит выделяющее газ вещество.

18. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 17, где выделяющее газ вещество представляет собой бикарбонат натрия.

19. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где разрыхлитель представляет собой или содержит протеин или производное протеина.

20. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 19, где протеин или производное протеина представляет собой сшитый казеин.

21. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где содержание разрыхлителя составляет по меньшей мере 10 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

22. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где содержание разрыхлителя находится в пределах диапазона, который составляет 15±5,0 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

23. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пунктов 1 - 21, где содержание разрыхлителя находится в пределах диапазона, который составляет 20±5,0 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

24. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из пунктов 1 - 21, где содержание разрыхлителя находится в пределах диапазона, который составляет 25±5,0 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

25. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где полиалкиленоксид имеет среднемассовую молекулярную массу, составляющую по меньшей мере 500 000 г/моль.

26. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 40 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

27. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 26, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 45 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

28. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 27, где содержание полиалкиленоксида составляет по меньшей мере 50 мас. %, из расчёта общей массы частиц.

29. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где все содержание полиалкиленоксида, включенного в фармацевтическую лекарственную форму, содержится в частицах.

30. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, которая обеспечивает такой профиль высвобождения, что в условиях

in vitro, в 600 мл 0,1 М HCl (pH 1), со скоростью 75 об/мин, по истечению 30 мин, высвобождалось по меньшей мере 90 мас. % фармакологически действующего вещества, содержащегося в лекарственной форме первоначально.

31. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, которая дополнительно содержит гелеобразующее вещество.

32. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 31, где гелеобразующее вещество представляет собой полисахарид.

33. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 31 или 32, где содержание гелеобразующего вещества составляет по меньшей мере 1,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

34. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где фармакологически активное соединение представляет собой опиоид.

35. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 34, где опиоид выбирают из группы, состоящей из оксикодона, гидрокодона, оксиморфона, гидроморфона, морфина, трамадола, тапентадола, цебранопадола, и их физиологически приемлемых солей.

36. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где фармакологически активное соединение представляет собой стимулятор.

37. Фармацевтическая лекарственная форма по пункту 36, где стимулятор выбирают из группы, состоящей из амфетамина, дексамфетамина, метилфенидата, дексметилфенидата, псевдоэфедрина, и их физиологически приемлемых солей.

38. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где содержание фармакологически активного соединения составляет по

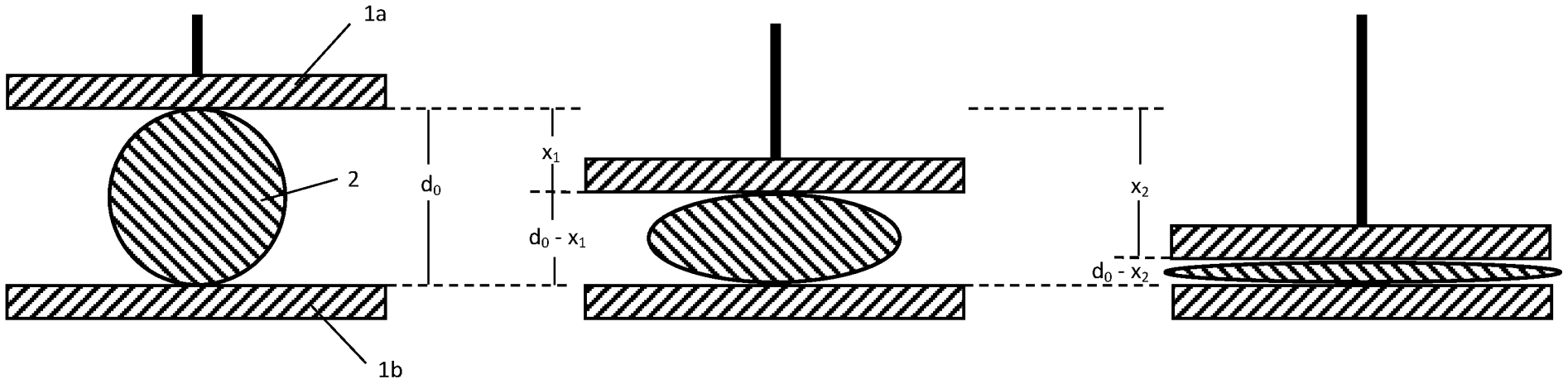
меньшей мере 5,0 мас. %, из расчёта общей массы фармацевтической лекарственной формы и/или из расчёта общей массы частиц.

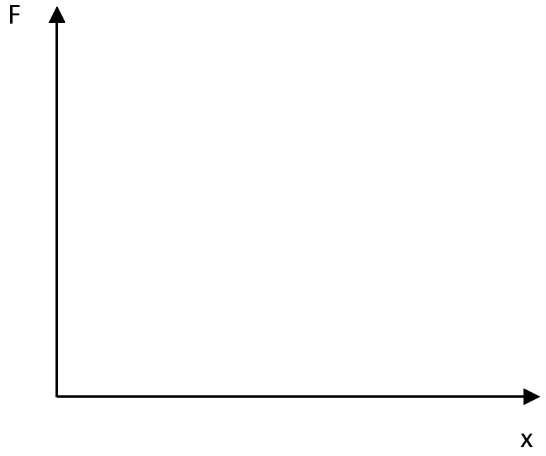
39. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где частицы экструдируют из горячего расплава.

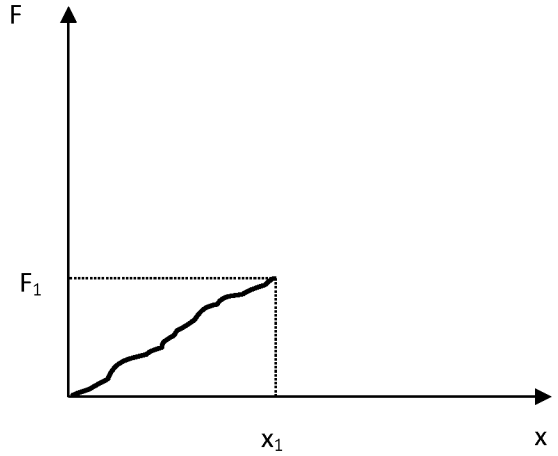
40. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, где частицы покрывают плёночной оболочкой.

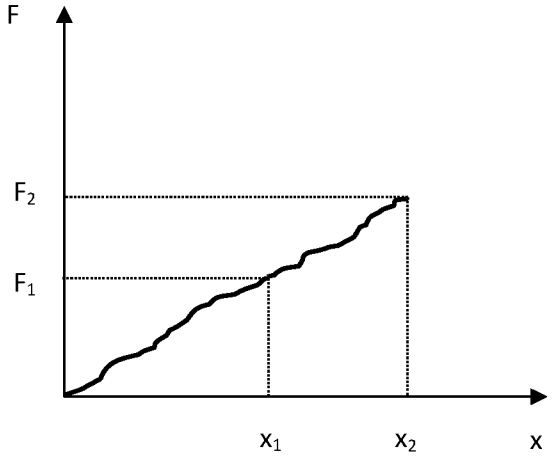
41. Фармацевтическая лекарственная форма по любому из предыдущих пунктов, которая представляет собой таблетку или капсулу.

Фигура 1

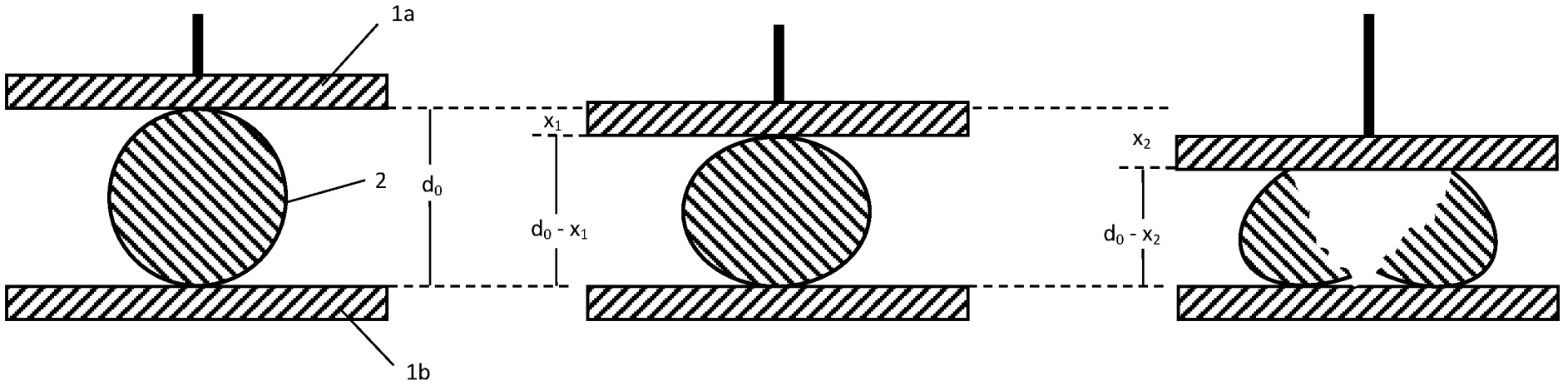


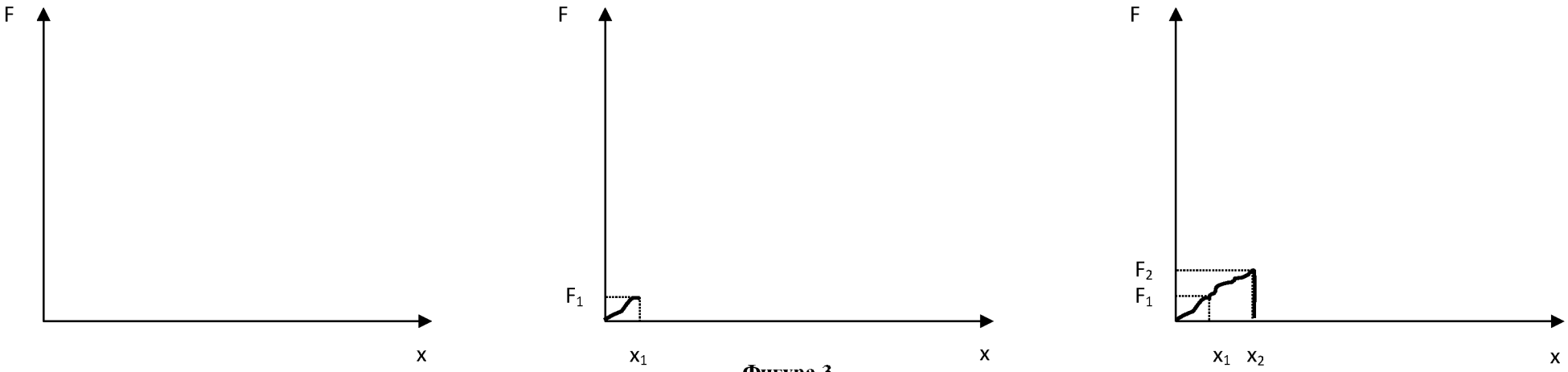




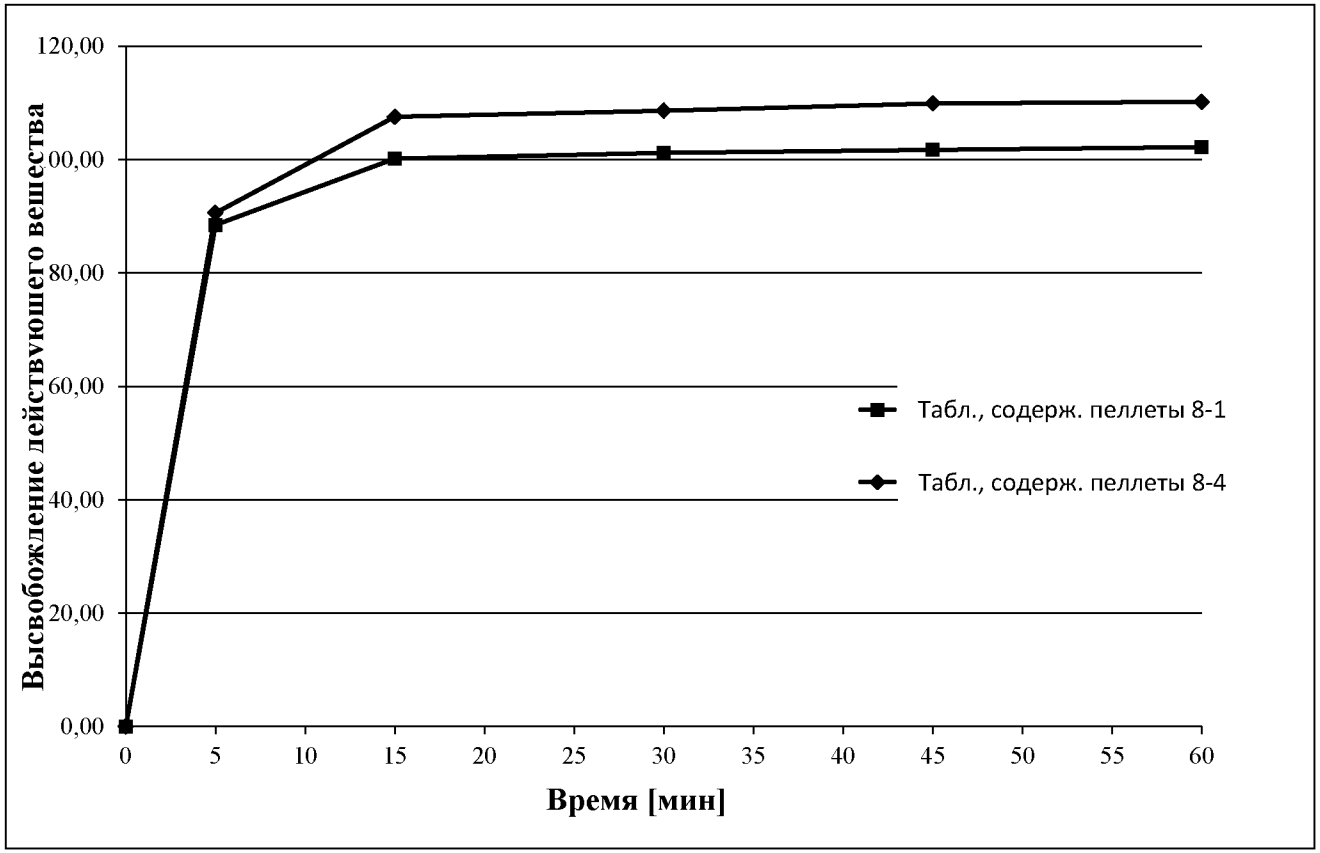


Фигура 2

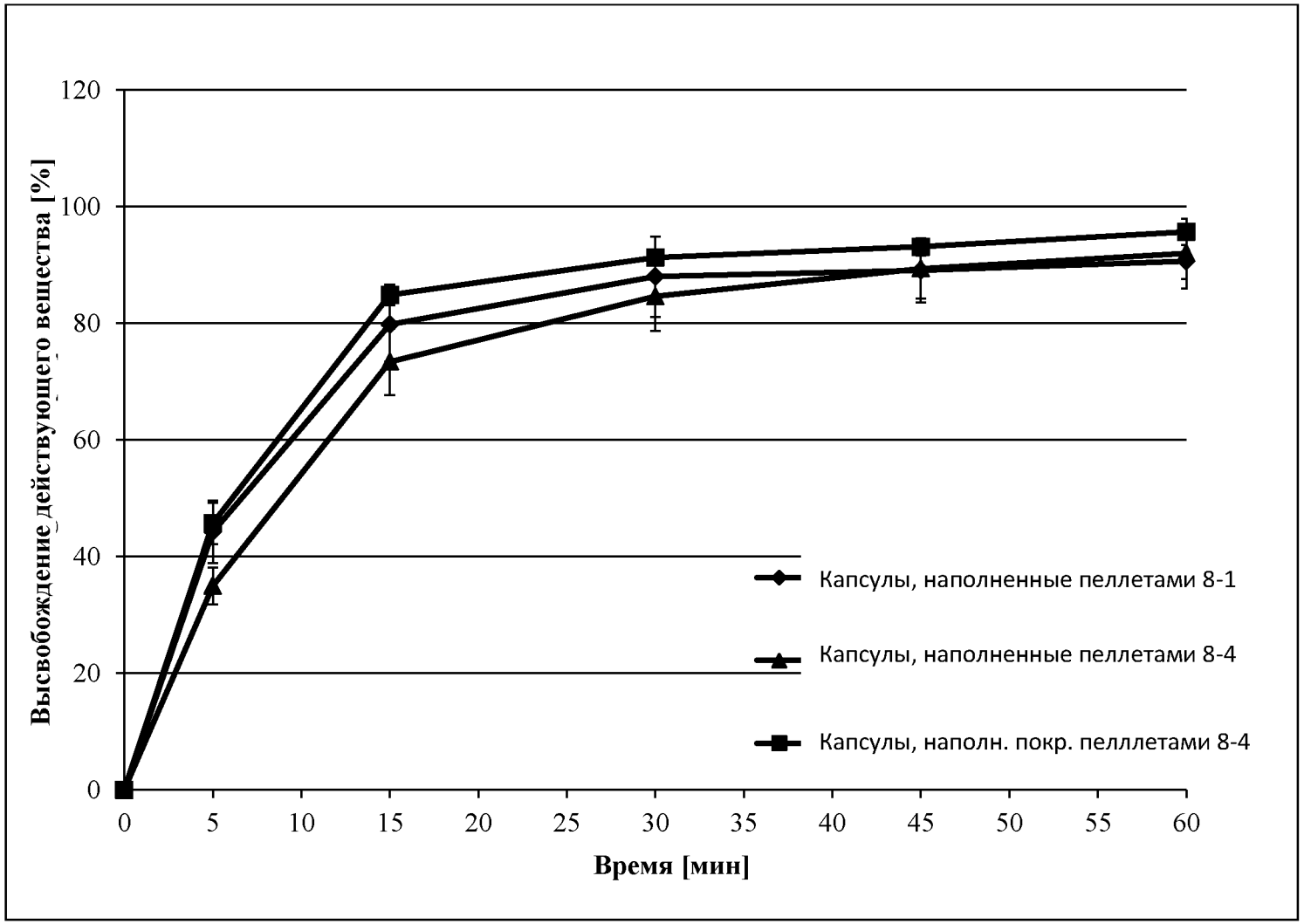




Фигура 3


120,00
00,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
Высвобождение действующего вещества
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Время [мин]
Табл., содерж. пеллеты 8-1
Табл., содерж. пеллеты 8-4

Фигура 4


120
100
80
60
40
20
0
Высвобождение действующего вещества [%]
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
Время [мин]
Капсулы, наполненные пеллетами 8-1
Капсулы, наполненные пеллетами 8-4
Капсулы, наполн. покр. пелллетами 8-4