

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039416**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.01.25**
- (21) Номер заявки  
**201991863**
- (22) Дата подачи заявки  
**2018.02.06**
- (51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/48* (2006.01)  
*A61K 31/137* (2006.01)  
*A61K 47/10* (2017.01)  
*A61K 47/36* (2006.01)

---

(54) **СОСТАВ АМФЕТАМИНА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЙ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЮ**

---

- (31) **62/455,227; 15/591,677**
- (32) **2017.02.06; 2017.05.10**
- (33) **US**
- (43) **2020.02.29**
- (86) **PCT/US2018/017019**
- (87) **WO 2018/145071 2018.08.09**
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ВАЛЛОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**
- (72) Изобретатель:  
**Бейкер Дэвид (US), Дэниели Ярон, Рон  
Ханна, Синер Давид (IL)**
- (74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**
- (56) **WO-A1-2014190440  
US-A1-2016317530**

- 
- (57) Изобретение относится к составу, препятствующему злоупотреблению, содержащему лекарственное средство, полоксамер, водорастворимый анионный полисахарид и сложный эфир ПЭГ, где лекарственное средство представляет собой амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль, указанный полоксамер представляет собой полоксамер 124, указанный водорастворимый анионный полисахарид представляет собой геллановую камедь и указанный сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат и где отношение полоксамер 124:геллановая камедь:полиоксилстеарат составляет примерно 40:30:30. Изобретение также относится к применению указанного состава для получения композиции для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у субъекта и к способу получения указанного состава, выполненного в форме капсулы.

**B1**

**039416**

**039416  
B1**

### Родственные заявки

Заявка на данное изобретение испрашивает приоритет и преимущество на основании предварительной заявки на патент США № 62/455227, поданной 6 февраля 2017 г., и заявки на патент США № 15/591677, поданной 10 мая 2017 г., содержание которых включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылок.

### Область техники

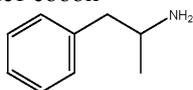
Настоящее изобретение относится, в целом, к пероральным составам, препятствующим злоупотреблению.

### Уровень техники

Создание и разработка составов, препятствующих злоупотреблению, включают поиск баланса между ограничением обработки и злоупотребления и поддержанием при этом приемлемой скорости растворения и биодоступности. В то же время состав должен иметь технологические характеристики, которые допускают коммерческое производство стандартных лекарственных форм. Вследствие указанных затруднений существует необходимость в подходящем составе, препятствующем злоупотреблению.

### Краткое описание изобретения

В изобретении предложен состав, препятствующий злоупотреблению, содержащий лекарственное средство и полксамер, водорастворимый анионный полисахарид и сложный эфир ПЭГ; где лекарственное средство представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль;

указанный полксамер представляет собой полксамер 124, указанный водорастворимый анионный полисахарид представляет собой желатиновую камедь и

указанный сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат; и

где отношение полксамер 124:желатиновая камедь:полиоксилстеарат составляет примерно 40:30:30.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит 33-43 мас.% полксамера; 24-32 мас.% водорастворимого анионного полисахарида и 24-32 мас.% сложного эфира ПЭГ.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит от примерно 10 до примерно 50 мг указанного лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит стандартную дозу 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг лекарственного средства.

В некоторых вариантах реализации описан состав, препятствующий злоупотреблению, в котором по меньшей мере 80% указанного лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 45 мин.

В одном варианте реализации лекарственное средство представляет собой S-энантиомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно лекарственное средство представляет собой декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемую соль.

Предпочтительно фармацевтически приемлемая соль лекарственного средства представляет собой сульфатную соль.

В одном варианте реализации состав, препятствующий злоупотреблению, выполнен в форме капсулы.

Предпочтительно капсула содержит желатин.

В другом аспекте изобретения предложено применение состава, препятствующего злоупотреблению, для получения композиции для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у субъекта.

В одном варианте реализации субъект представляет собой взрослого.

В другом варианте реализации субъект представляет собой субъекта детского возраста.

В другом аспекте изобретения предложен способ получения состава, препятствующего злоупотреблению, в форме капсулы, включающий смешивание лекарственного средства и полксамера, водорастворимого анионного полисахарида и сложного эфира ПЭГ; наполнение капсулы полученной смесью и сушку капсулы.

Если отсутствуют иные определения, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значения, общепринятые специалистами в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что при реализации настоящего изобретения можно применять способы и материалы, схожие с теми, что описаны в настоящем документе, или эквивалентные им, подходящие способы и материалы описаны ниже. Содержание всех публикаций, патентных заявок, патентов и других документов, упомянутых в настоящем документе, явным образом включено во всей полноте посредством ссылок. В случае противоречий предпочтение отдается настоящему описанию, включая определения. Кроме того, материалы, способы и примеры, описанные в настоящем документе, являются

исключительно иллюстративными и не рассматриваются как ограничивающие.

Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут понятны из последующего подробного описания и формулы изобретения, в которые они включены.

#### **Краткое описание чертежей**

На фиг. 1 показаны профили растворения для прототипа 2.

На фиг. 2 показаны профили растворения для прототипа 3.

На фиг. 3 показаны профили растворения для прототипа 6.

На фиг. 4 показаны профили растворения для прототипа 7.

На фиг. 5 показаны профили растворения для прототипа 10.

На фиг. 6 показаны данные экстракции для прототипов 2, 3, 6, 7 и 10.

На фиг. 7 показано изображение прототипа 3 (стадия 1) после периода встряхивания.

На фиг. 8 показано изображение прототипа 7 (стадия 1) после периода встряхивания в горячей воде.

На фиг. 9А, 9В показаны изображения прототипа 2 после измельчения (фиг. 9А) и встряхивания (фиг. 9В).

На фиг. 10А-10F показаны изображения препарата сравнения после измельчения (фиг. 10А), а также количества материала, собранные на 1 мм сите (фиг. 10В), 500 мкм сите (фиг. 10С), 250 мкм сите (примечание: изображение ошибочно обозначено как 1 мм) (фиг. 10D), 106 мкм сито (фиг. 10Е) и поддон (фиг. 10F).

На фиг. 11А, 11В показаны изображения прототипа 2 после измельчения совместно с тальком (фиг. 11А) и после встряхивания содержимого капсул, оставшегося на 1 мм сите (фиг. 11В).

На фиг. 12А, 12В показаны изображения прототипа 2 после измельчения совместно с хлоридом натрия (фиг. 12А) и после встряхивания (фиг. 12В), где содержимое капсул оставалось, главным образом, на 1 мм сите.

На фиг. 13А-13Е показаны изображения прототипа 2 в воде в условиях окружающей среды (фиг. 13А), в уксусной кислоте в условиях окружающей среды (фиг. 13В), в 0,2% бикарбонате натрия в условиях окружающей среды (фиг. 13С), в этаноле (95%) в условиях окружающей среды (фиг. 13D) и в газированном безалкогольном напитке в условиях окружающей среды (фиг. 13Е).

На фиг. 14А-14D показаны изображения препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды (фиг. 14А), в 0,2% бикарбонате натрия в условиях окружающей среды (фиг. 14В), в этаноле (95%) в условиях окружающей среды (фиг. 14С) и в газированном безалкогольном напитке в условиях окружающей среды (фиг. 14D).

На фиг. 15А, 15В показаны изображения препарата сравнения и прототипа 2 после дробления (фиг. 15А) и гомогенизации в горячей воде (фиг. 15В).

На фиг. 16А, 16В показаны изображения фильтра для препарата сравнения (фиг. 16А) и прототипа 2 (фиг. 16В) в горячей воде и после встряхивания.

На фиг. 17 показаны изображения препарата сравнения после дробления, препарата сравнения в этаноле (40%) в условиях окружающей среды, фильтра и после встряхивания.

На фиг. 18А, 18В показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения (фиг. 18А) и прототипа 2 (фиг. 18В) в воде в условиях окружающей среды через иглу 26 калибра.

На фиг. 19А, 19В показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения (фиг. 19А) и прототипа 2 (фиг. 19В) в горячей воде через иглу 26 калибра.

На фиг. 20А-20D показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды через иглу 18G (фиг. 20А) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 20В), хлопковой ваты (фиг. 20С) и сигаретного фильтра (фиг. 20D).

На фиг. 21А-21D показаны изображения, полученные при отборе в шприц прототипа 2 в воде в условиях окружающей среды через иглу 18G (фиг. 21А) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 21В), хлопковой ваты (фиг. 21С) и сигаретного фильтра (фиг. 21D).

На фиг. 22А-22D показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в горячей воде через иглу 18G (фиг. 22А) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 22В), хлопковой ваты (фиг. 22С) и сигаретного фильтра (фиг. 22D).

На фиг. 23А-23D показаны изображения, полученные при отборе в шприц прототипа 2 в горячей воде через иглу 18G (фиг. 23А) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 23В), хлопковой ваты (фиг. 23С) и сигаретного фильтра (фиг. 23D).

На фиг. 24А-24С показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды через иглу 20G (фиг. 24А) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 24В) и сигаретного фильтра (фиг. 24С).

На фиг. 25А, 25В показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения (фиг. 25А) и прототипа 2 (фиг. 25В) в горячей воде через иглу 20 G.

На фиг. 26А, 26В показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды через иглу 23G (фиг. 26А) и с использованием сигаретного фильтра (фиг. 26В).

На фиг. 27А-27D показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в

горячей воде через иглу 23G (фиг. 27A) и с использованием 0,2 мкм нейлонового фильтра (фиг. 27B), хлопковой ваты (фиг. 27C) и сигаретного фильтра (фиг. 27D).

На фиг. 28A-28D показаны изображения, полученные при отборе в шприц прототипа 2 в воде в условиях окружающей среды через иглу 18G (фиг. 28A), иглу 20G (фиг. 28B), иглу 23G (фиг. 28C) и иглу 26G (фиг. 28D).

На фиг. 29A-29D показаны изображения, полученные при отборе в шприц препарата сравнения в горячей воде через иглу 18G (фиг. 29A), иглу 20G (фиг. 29B), иглу 23G (фиг. 29C) и иглу 26G (фиг. 29D).

На фиг. 30A-30D показаны изображения, полученные при отборе в шприц прототипа 2 в горячей воде через иглу 18G (фиг. 30A), иглу 20G (фиг. 30B), иглу 23G (фиг. 30C) и иглу 26G (фиг. 30D).

На фиг. 31A-31D показаны изображения, полученные при обработке LD, 10 мл водопроводной воды добавляли к 3 целым таблеткам (фиг. 31A) и (фиг. 31B). Их измельчали до получения порошка в жидкости, который можно было вводить в шприц (фиг. 31D).

На фиг. 32A-32D показаны изображения, полученные при обработке состава ADAIR: (фиг. 32A) аликвоту, эквивалентную шести 10 мг капсулам ADAIR, вводили в ступку, (фиг. 32B) добавляли 20 мл водопроводной воды, (фиг. 32C) измельчали материал до гомогенности, и (фиг. 32D) образовывался вязкий, похожий на гель, материал.

На фиг. 33A-33D показаны изображения, полученные при обработке состава плацебо: (фиг. 33A) и (фиг. 33B) в ступку добавляли 20 мл воды, (фиг. 33C) измельчали состав до гомогенности и (фиг. 33D) получали вязкий продукт.

На фиг. 34A-34F показаны изображения, на которых проиллюстрирована установка анализатора текстуры, применяемая при разработке методики определения возможности использования в шприце. Удаляли плунжеры из 5 мл шприцев и наполняли шприцы через заднюю часть корпуса исследуемым материалом (фиг. 34A). Затем удаляли пузырьки воздуха до достижения однородно заполненного объема >3 мл (фиг. 34B). Наполненный шприц помещали в испытательный стенд для шприцев в анализаторе текстуры (фиг. 34C). Устанавливали плунжер на отметку 3 мл (фиг. 34D). Присоединяли иглу (фиг. 34E и 34F). Проводили испытание, прикладывая усилие для перемещения плунжера шприца от отметки 3 мл до отметки 2 мл (9 мм), в результате чего через иглу вытеснялся материал (в соответствующих случаях).

На фиг. 35 приведен график, на котором показаны полученные в анализаторе текстуры профили для шприцев, содержащих образцы, применяемые для разработки способа: обработанный ADF при использовании иглы 26G (зеленая линия), обработанный ADF при использовании иглы 18G (темно-синяя), пустой 5 мл шприц 18G (черная), 5 мл шприц 26G с водой (светло-синяя), 5 мл шприц 18G с водой (красная) и пустой 5 мл шприц 26G (розовая). Максимальное усилие между точками 1 и 2 соответствует усилию для преодоления статического трения. Максимальное усилие между точками 2 и 3 соответствует постоянному усилию. Максимальное усилие между точками 3 и 4 соответствует усилию при достижении ограничителя хода плунжера (конечное усилие).

На фиг. 36 приведена столбчатая диаграмма, на которой показаны среднее усилие для преодоления статического трения, постоянное усилие и конечное усилие для пустых шприцев, обработанного плацебо (MADF) и воды, определенные в анализаторе текстуры для игл 18G и 26G.

На фиг. 37 приведен график на котором показаны профили, полученные в анализе текстуры для пустого шприца с иглой 18G, пустого шприца с иглой 26G и пустого шприца без иглы (черная), n=3.

На фиг. 38 приведен график, на котором показаны профили, полученные в анализе текстуры, для шприца, заполненного водой, с иглой 26G (темная линия) и шприца, заполненного водой, с иглой 18G (светлая линия), n=3.

На фиг. 39 приведен график, на котором показаны профили, полученные в анализе текстуры, для неотфильтрованного LD, вытесняемого через иглу 26G (n=3). Следует отметить, что многократные пики и впадины являются результатом того, что частицы измельченных таблеток временно забивают иглу, n=3.

На фиг. 40 приведен график, на котором показаны результаты анализа текстуры неотфильтрованного обработанного LD, вытесняемого через иглу 18G, n=3.

На фиг. 41 приведен график, на котором показаны результаты анализа текстуры обработанного неотфильтрованного ADAIR, вытесняемого через иглу 26G и 18), n=3.

На фиг. 42 приведен график, на котором показаны результаты анализа текстуры обработанного плацебо, вытесняемого через иглу 18G и 26G, n=3.

На фиг. 43 приведен график, на котором показаны результаты анализа текстуры обработанного отфильтрованного LD, вытесняемого через иглу 18G (n=3) и 26G (n=2).

На фиг. 44 приведена столбчатая диаграмма, на которой показано среднее максимальное усилие, определенное для всех обработанных образцов, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 18G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению (n=3).

На фиг. 45 приведена столбчатая диаграмма, на которой показано среднее максимальное усилие, определенное для всех обработанных образцов, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 26G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению (n=3, за исключением отфильтрованного LD

с иглой 26G, где  $n=2$ ).

На фиг. 46 приведена столбчатая диаграмма, на которой показана средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени (в Н·с), определенная для всех обработанных образцов, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 18G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ ).

На фиг. 47 приведена столбчатая диаграмма, на которой показана средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени (в Н·с), определенная для всех обработанных образцов, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 26G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ , за исключением отфильтрованного LD с иглой 26G, где  $n=2$ ).

На фиг. 48 приведена столбчатая диаграмма, на которой показано среднее максимальное усилие, определенное для образцов воды, обработанного ADAIR и обработанного отфильтрованного LD, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 18G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ ).

На фиг. 49 приведена столбчатая диаграмма, на которой показана средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени (в Н·с), определенная для образцов обработанного ADAIR и обработанного отфильтрованного LD, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 18G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ ).

На фиг. 50 приведена столбчатая диаграмма, на которой показано среднее максимальное усилие, определенное для образцов воды, обработанного ADAIR и обработанного отфильтрованного LD, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 26G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ , за исключением отфильтрованного LD с иглой 26G, где  $n=2$ ).

На фиг. 51 приведена столбчатая диаграмма средней площади под кривой зависимости усилия от времени (в Н·с), определенной для образцов воды, обработанного ADAIR и обработанного отфильтрованного LD, при измерении в анализаторе текстуры с использованием иглы 26G. "Усы" соответствуют стандартному отклонению ( $n=3$ , за исключением отфильтрованного LD с иглой 26G, где  $n=2$ ).

На фиг. 52 приведен график, на котором показаны профили, полученные в анализе текстуры, для воды 26G (темно-синяя линия), воды 18G (светло-синяя), отфильтрованного LD 18G (оранжевая) и отфильтрованного LD 26G (красная). Все измеренные значения имеют схожий порядок. Штриховкой обозначена площадь под кривой для одного опыта LD 18G.

На фиг. 53 приведен график, на котором показаны профили, полученные в анализе текстуры, для воды (синяя линия), отфильтрованного обработанного LD (красная) и обработанного ADAIR (зеленая) при вдавливании плунжера 5 мл шприца Луер-Лок на 9 мм, в результате чего исследуемый материал вытесняется через иглу 26G.

На фиг. 54А-54Е приведены графики, на которых показаны зависимости вязкости и сдвигового напряжения от скорости сдвига, для обработанного LD без фильтрования (фиг. 54А, 54В) и после фильтрования (фиг. 54С-54Д) в сравнении с отдельным экспериментом, в котором использовали воду (фиг. 54Е).

На фиг. 55А, 55В приведены графики, на которых показаны зависимости вязкости и сдвигового напряжения от скорости сдвига для двух образцов обработанного ADAIR.

На фиг. 56А, 56В приведены графики, на которых показаны зависимости вязкости и сдвигового напряжения от скорости сдвига для двух образцов обработанного плацебо.

На фиг. 57 приведены графики, на которых показана зависимость вязкости от скорости сдвига для состава плацебо при 65, 55 и 45°C.

На фиг. 58 приведены графики, на которых показана зависимость вязкости от скорости сдвига для состава ADAIR при 65, 55 и 45°C.

На фиг. 59 приведен график, на котором показан профиль растворения 10 мг LD в 0,01 М HCl в аппарате 1.

На фиг. 60 изображена хроматограмма, на которой показано различие времени удерживания между колонками.

На фиг. 61 изображена хроматограмма, на которой показан профиль для 10 мг прототипа 1 в 0,01 М HCl в аппарате 1-5 мин.

На фиг. 62 изображена хроматограмма, на которой показан профиль для 10 мг прототипа 1 в 0,01 М HCl в аппарате 1-10 мин.

На фиг. 63 изображена хроматограмма, на которой показан профиль для 10 мг прототипа 4 в 0,01 М HCl в аппарате 1-45 мин.

На фиг. 64 изображена хроматограмма, на которой показан профиль для 10 мг прототипа 5 в 0,01 М HCl в аппарате 1-45 мин.

На фиг. 65 изображена хроматограмма, на которой показан профиль для 10 мг прототипа 6 в 0,01 М HCl в аппарате 1-45 мин.

На фиг. 66 приведен график, на котором сравниваются профили среднего высвобождения в % при растворении для 30 мг прототипа 2 и LD при 30 DPM.

На фиг. 67 приведен график, на котором сравниваются профили среднего высвобождения в % при

растворении для 30 мг прототипа 2 и LD при 30 DPM в 0,01 М НСl с использованием аппарата 3 при 5DPM.

На фиг. 68 приведен график, на котором показаны средние результаты растворения 10 мг LD в капсулах размера 00, n=6, в 0,01 М НСl с использованием аппарата 3 при 5DPM и колонки Gemini Column.

На фиг. 69 приведен график, на котором для сравнения показано среднее высвобождение в % для 10 мг ADAIR в 0,01 М НСl в аппарате 3 при 5 DPM.

На фиг. 70 приведен график, на котором сравниваются среднее высвобождение в % для 10 мг ADAIR в 0,01 М НСl в аппарате 3 при 30 DPM с LD при 5 DPM.

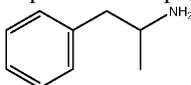
На фиг. 71 приведен график, на котором показан профиль растворения 10 мг ADAIR в 0,01 М НСl в аппарате 1 в двух повторностях при начальных условиях и 40°C/75% отн. вл. и для сравнения профиль LD.

### Подробное описание изобретения

В изобретении предложен состав, препятствующий злоупотреблению, который представляет собой состав с немедленным высвобождением и включает различные барьеры, препятствующие злоупотреблению. В частности, состав не допускает злоупотребление благодаря предотвращению инсuffляции лекарственного средства после его дробления, нарезания или измельчения. Состав также не допускает злоупотребление путем инъекции благодаря наличию барьеров, препятствующих возможности использования в шприце. В то же время состав совместим с коммерческими способами получения лекарственных форм.

Состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, которое, как правило, представляет собой контролируемое вещество. Контролируемое вещество может направленно воздействовать на центральную нервную систему и/или может использоваться для лечения психиатрических расстройств, таких как СДВГ. Предпочтительное контролируемое вещество включает амфетамины, такие как декстроамфетамин. Также в изобретение включены способы лечения СДВГ у субъекта путем введения состава, препятствующего злоупотреблению, содержащего амфетамины, такие как декстроамфетамин. Субъект представляет собой субъекта детского возраста. В качестве альтернативы субъект представляет собой взрослого.

В конкретных вариантах реализации лекарственное средство имеет формулу



или представляет собой фармацевтически приемлемую соль указанного соединения.

В дополнительных конкретных вариантах реализации лекарственное средство представляет собой S-энантиомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Стандартная доза лекарственного средства, например амфетамина или декстроамфетамина, составляет примерно 10-50 мг. Например, стандартная доза составляет 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг.

Состав содержит одно или более вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества выбраны таким образом, чтобы предотвращать злоупотребление лекарственным средством.

Подходящие вспомогательные вещества, препятствующие злоупотреблению, могут обладать одним или более из следующих свойств:

- вспомогательные вещества с высокой температурой плавления, устойчивые к нагреванию, которые предотвращают введение путем инъекции;

- модификаторы вкуса, которые предотвращают незаметное введение, вдыхание и сброс дозы;

- нерастворимые в воде вещества, которые устойчивы к экстракции и предотвращают возможность смешения с напитками;

- воскообразные вспомогательные вещества, которые предотвращают вдыхание;

- модификаторы вязкости, устойчивые к растворению, которые предотвращают введение путем инъекции и сброс дозы;

- вспомогательные вещества с низкой плотностью, которые предотвращают возможность смешения с напитками; и

- красители, которые выявляют злоупотребление фармацевтическим лекарственным средством.

Типовые вспомогательные вещества включают, например, термопластичные фармацевтические основы, включая воски, полочксамеры, глицериды макрогола, ПЭГ, глицерил-моноолеаты или -моностеараты, сложные эфиры ПЭГ, такие как полиоксилстеарат, гидрогенизированные или частично гидрогенизированные глицериды и твердые жиры, такие как пчелиный воск, полочксамер 188, полочксамер 124, Gelucire™, полиэтилен 6000, глицерилмоностеарат, гидрогенизированное пальмоядровое масло, гидрогенизированное хлопковое масло, Softisan™ 138, Gelucire 40/01™, гексадекан-1-ол; тиксотропные агенты, такие как коллоидный диоксид кремния и измельченный аттапульгит, и модификаторы вязкости, такие как гидроксилпропилметилцеллюлоза или желатиновая камедь, для повышения вязкости или стандартные фармацевтические или пищевые масла, такие как фракционированное кокосовое масло, соевое масло и т.д., для снижения вязкости.

Предпочтительно вспомогательные вещества, препятствующие злоупотреблению, включают полоч-

самер, водорастворимый анионный полисахарид и сложный эфир ПЭГ. Предпочтительно полоксамер представляет собой полоксамер 124, такой как Kollisolv. Предпочтительно водорастворимый анионный полисахарид представляет собой желатиновую камедь, такую как Kescogel CGHA. Предпочтительно сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат, такой как Gelucire 48/16.

Состав, препятствующий злоупотреблению, может иметь форму капсулы, такой как капсула с твердой оболочкой, заполненная жидкостью. В качестве альтернативы капсула содержит гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), пуллулан или другой твердый материал для оболочки.

Составы согласно изобретению устойчивы к химической экстракции или инъекции в случаях, когда лицо, злоупотребляющее наркотиками, экстрагирует активный ингредиент из лекарственной формы, иногда в подогретом растворителе, а затем проглатывает полученную смесь или вводит ее путем инъекции. Например, объединение состава с растворителем приводит к образованию смеси, которая забивает шприц или по иным причинам не подходит для инъекции. Согласно другим аспектам составы совместно с растворителем образуют вязкий гель, что затрудняет его введение в шприц или вытеснение из шприца. В качестве альтернативы количество фильтрата, получаемого при экстракции, является очень низким, в результате чего лицу, злоупотребляющему наркотиками, доступно недостаточное количество желаемого активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации смесь состава, препятствующего злоупотреблению, и воды не подходит для использования в шприце. В некоторых вариантах реализации при объединении стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, с водой образуется гель.

Важный аспект изобретения заключается в том, что лекарственное средство, включенное в состав, препятствующий злоупотреблению, имеет нормальные характеристики в случае надлежащего использования. Например, состав, препятствующий злоупотреблению, является перорально биодоступным и имеет профиль растворения, схожий с профилем состава того же лекарственного средства, не препятствующего злоупотреблению. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет профиль растворения, в котором высвобождение лекарственного средства в раствор проходит за 45 мин.

Кроме того, состав, препятствующий злоупотреблению, устойчив к химической экстракции или инъекции в случаях, когда лицо, злоупотребляющее наркотиками, экстрагирует активный ингредиент из лекарственной формы, иногда в подогретом растворителе, а затем проглатывает полученную смесь или вводит ее путем инъекции. Например, объединение состава с растворителем приводит к образованию смеси, которая забивает шприц или по иным причинам не подходит для инъекции. В некоторых вариантах реализации состав совместно с растворителем образует вязкий гель, что затрудняет его введение в шприц или вытеснение из шприца. В других вариантах реализации количество фильтрата, получаемого при экстракции, является очень низким, в результате чего лицу, злоупотребляющему наркотиками, доступно недостаточное количество желаемого активного ингредиента.

Физические свойства состава, препятствующего злоупотреблению, не позволяют лицу, злоупотребляющему наркотиками, измельчать или нарезать состав, а затем вдыхать измельченный материал. После измельчения или схожей физической обработки состав может становиться липким или приобретать свойства воска, которые предотвращают образование доступного для ингаляции или вдыхания порошка даже при наличии вещества, улучшающего сыпучесть, такого как тальк или хлорид натрия.

Соответственно, в изобретении предложен состав, препятствующий злоупотреблению, содержащий лекарственное средство; и по меньшей мере два вспомогательных вещества, выбранных из сложного эфира ПЭГ, полоксамера, водорастворимого анионного полисахарида и карбоксиметилцеллюлозы. Согласно некоторым аспектам состав, препятствующий злоупотреблению, характеризуется наличием по меньшей мере одного свойства, выбранного из группы, состоящей из следующих: (a) наличие профиля растворения, в котором по меньшей мере 80% лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 45 мин; (b) максимальное усилие для вытеснения состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра примерно на порядок выше максимального усилия для инъекции не препятствующего злоупотреблению состава через иглу 26 калибра; (c) площадь под кривой зависимости усилия от времени при вытеснении состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра примерно в 4 раза выше площади под кривой зависимости усилия от времени при вытеснении не препятствующего злоупотреблению состава через иглу 26 калибра, где не препятствующий злоупотреблению состав представляет собой отфильтрованный образец; (d) вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, примерно на три порядка выше, чем в не препятствующем злоупотреблению составе, где не препятствующий злоупотреблению состав представляет собой нефильтрованный образец; (e) смесь состава, препятствующего злоупотреблению, и воды не подходит для использования в шприце; (f) менее 5 мас.% состава, препятствующего злоупотреблению, проходит через 1 мм сито после измельчения в течение примерно 5 мин; и (g) менее 10% лекарственного средства экстрагируется в 10 мл воды из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению.

Измельчение.

Измельчение или дробление включает физическое разрушение лекарственной формы и может быть осуществлено различными способами. Измельчение может быть проведено путем приложения нагрузки

на лекарственную форму с использованием твердой поверхности. Например, можно использовать кофемолку, ступку с пестиком или ложку в чашке. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, превращается в пасту при измельчении.

В некоторых вариантах реализации описанный состав, препятствующий злоупотреблению, устойчив к образованию доступного для ингаляции порошка даже при измельчении совместно с веществом, улучшающим сыпучесть. Неограничивающие примеры веществ, улучшающих сыпучесть, включают тальк и хлорид натрия. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, превращается в пасту при измельчении совместно с веществом, улучшающим сыпучесть.

В некоторых вариантах реализации менее 5, 4, 3, 2, 1 или 0,5 мас.% состава, препятствующего злоупотреблению, проходит через 1 мм сито после измельчения в течение примерно 5 мин.

В некоторых вариантах реализации менее 5, 4, 3, 2, 1 или 0,5 мас.% состава, препятствующего злоупотреблению, проходит через 0,5 мм сито после измельчения в течение примерно 5 мин.

В некоторых вариантах реализации более 95, 96, 97, 98 или 99 мас.% состава, препятствующего злоупотреблению, удерживается на 1 мм сите после измельчения в течение примерно 5 мин. В некоторых вариантах реализации более 95, 96, 97, 98 или 99 мас.% состава, препятствующего злоупотреблению, удерживается на 0,5 мм сите после измельчения в течение примерно 5 мин.

Экстракция/возможность использования в шприце.

В некоторых вариантах реализации при объединении состава, препятствующего злоупотреблению, с растворителем образуется трудно фильтруемая смесь. В некоторых вариантах реализации комбинация состава, препятствующего злоупотреблению, и растворителя не подходит для использования в шприце, так как образует вязкий гель.

В некоторых вариантах реализации состав объединяют примерно с 10 мл растворителя, и менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10% полученного раствора может быть отобрано в шприц.

В некоторых вариантах реализации стандартную дозу состава экстрагируют примерно в 10 мл растворителя, и выделяется менее 50%, менее 40%, менее 30%, менее 20% или менее 10% лекарственного средства. В некоторых из вышеуказанных вариантов реализации одну или более стандартных доз состава, препятствующего злоупотреблению, экстрагируют в 10 мл растворителя.

В конкретных вариантах реализации растворитель представляет собой воду или 40% раствор этанола. Вода может иметь температуру окружающей среды, кипеть или может иметь температуру 90-95°C.

В некоторых из вышеуказанных вариантов реализации раствор фильтруют при отборе в шприц. Примеры фильтров включают 0,2-микронный фильтр, 5,0-микронный круглый фильтр, кусок ваты, сигаретный фильтр, ватный тампон, тампон, текстильный материал или любой традиционный материал, доступный в быту, который может быть использован в качестве фильтра.

К шприцу может быть присоединена игла 26, 23 или 18 калибра. Игла 26 калибра является предпочтительной для лиц, злоупотребляющих наркотиками, так как ее легче вводить и удалять, она удобна в использовании и в меньшей степени повреждает кожу и кровеносные сосуды. Иглы с более крупным диаметром могут быть не настолько удобны в использовании и могут повреждать кожу и кровеносные сосуды, в частности, при повторном использовании. В конкретных вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, вытесняют через иглу 26 калибра.

В конкретных вариантах реализации менее 10% декстроамфетамина выделяется при экстракции стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 10 мл воды с температурой окружающей среды. В конкретных вариантах реализации при экстракции стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 10 мл нагретой воды образуется нефильтруемая смесь. В конкретных вариантах реализации менее 15%, менее 10% или менее 5% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 10 мл воды. В конкретных вариантах реализации менее 15%, менее 10% или менее 5% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 10 мл воды и может быть отфильтровано.

В конкретных вариантах реализации менее 5 или менее 2,5% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды при использовании иглы 26 калибра. В конкретных вариантах реализации менее 20 или менее 15% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды при использовании иглы 23 калибра. В конкретных вариантах реализации менее 30 или менее 25% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды при использовании иглы 20 калибра. В конкретных вариантах реализации менее 50% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды при использовании иглы 18 калибра.

В конкретных вариантах реализации менее 5% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды с температурой 90-95°C при использовании иглы 26 или 23 калибра. В конкретных вариантах реализации менее 20% декстроамфетамина экстрагируется из состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл воды с температурой 90-95°C при использовании иглы 20 или 18 калибра.

В конкретных вариантах реализации менее 25% декстроамфетамина экстрагируется из стандартной дозы состава, препятствующего злоупотреблению, в 5 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия и может быть отфильтровано. В конкретных вариантах реализации стандартная доза состава, препятствующего злоупотреблению, содержащего декстроамфетамин, образует нефильтруемый гель при объединении с 2 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия. В конкретных вариантах реализации стандартная доза состава, препятствующего злоупотреблению, содержащего декстроамфетамин, образует нефильтруемый гель при объединении с 5 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия.

Тепловая обработка.

В некоторых случаях лица, злоупотребляющие контролируемым веществом, нагревают данное вещество и вводят полученную жидкость путем инъекции. Инъекция расплавленного состава, препятствующего злоупотреблению, описанного в настоящем документе, является неэффективной, так как лекарственный продукт затвердевает при удалении из источника тепла и попадании в иглу.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет температуру плавления более 60°C. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет температуру плавления примерно 70°C.

Растворение.

Описание методик исследования профиля растворения составов, препятствующих злоупотреблению, препаратов сравнения и данные о профилях растворения можно найти в примерах.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет профиль растворения, в котором по меньшей мере примерно 93% лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 45 мин. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет профиль растворения, в котором по меньшей мере примерно 80% лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 20 мин. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, имеет профиль растворения, в котором по меньшей мере примерно 80% лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 10 мин. В конкретных вариантах реализации в изобретении предложен состав, содержащий декстроамфетамин, имеющий профиль растворения, в котором по меньшей мере примерно 80% лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 45 мин.

Вязкость.

Измерения вязкости могут быть использованы для описания состава, препятствующего злоупотреблению, и предоставляют ценные данные для сравнения с составами, не препятствующими злоупотреблению. Описание указанных методик и данные, касающиеся используемых составов, приведены в примерах. Повышенная вязкость используемых составов свидетельствует о затруднении введения путем инъекции, что создает дополнительные сложности для лица, злоупотребляющего наркотиками, при использовании состава. В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, примерно на три порядка выше, чем в составе, не препятствующем злоупотреблению. В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, примерно на два порядка выше, чем в составе, не препятствующем злоупотреблению. В некоторых из вышеуказанных вариантов реализации вязкость состава, не препятствующего злоупотреблению, измеряют в нефильтрованном образце.

В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, составляет более 6000 сП. В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, составляет более 5000 сП. В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, составляет более 4000 сП. В некоторых вариантах реализации вязкость состава, препятствующего злоупотреблению, составляет более 3000 сП.

Возможность введения путем инъекции.

Значения максимального усилия и площади под кривой зависимости усилия от времени при вытеснении составов, препятствующих злоупотреблению, могут быть использованы для описания состава и предоставляют ценные данные для сравнения с составом, не препятствующим злоупотреблению. Описание методик для сравнения усилий, требуемых для вытеснения составов, препятствующих злоупотреблению, и препаратов сравнения, приведены в примере 4. Данные демонстрируют, что для вытеснения обработанного состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра требуется большее усилие по сравнению с вытеснением обработанного отфильтрованного препарата сравнения через иглу такого же размера. Это подтверждает, что состав, препятствующий злоупотреблению, имеет лучшие характеристики, касающиеся возможности использования в шприце, по сравнению со сравнимым составом, не препятствующим злоупотреблению.

В некоторых вариантах реализации среднее максимальное усилие для вытеснения состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра примерно в 10 раз, 9 раз, 8 раз, 7 раз, 6 раз, 5 раз или 4 раза выше, чем среднее максимальное усилие для инъекции состава, не препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра. В некоторых вариантах реализации среднее максимальное усилие для вытеснения состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра составляет более 40, 35, 30, 25 или 20 Н.

В некоторых вариантах реализации средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени

при вытеснении состава, препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра в 4 раза, 3 раза или 2 раза выше, чем средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени при вытеснении состава, не препятствующего злоупотреблению, через иглу 26 калибра. В некоторых вариантах реализации средняя площадь под кривой зависимости усилия от времени составляет более 250, 200, 150 или 100 Н·с.

Конкретные составы.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит по меньшей мере два вспомогательных вещества, выбранных из Kollisolv P124, Kolliphor EL, Kolliphor RH40, Tween 20, Gelucire 48/16, Gelucire 44/14, особо очищенного кукурузного масла, Aerosil 200, Luxura, Xantural 75, Kelcogel CGHA, КМЦ 7Н3SF, Methocel А4СР, желатина типа В 220 блюм и ПЭГ6000.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, сложный эфир ПЭГ, полоксамер и водорастворимый анионный полисахарид. В конкретных вариантах реализации сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат; полоксамер представляет собой полоксамер 124; а водорастворимый анионный полисахарид представляет собой геллановую камедь. В некоторых вариантах реализации отношение полоксамер:полисахарид:сложный эфир ПЭГ составляет примерно 40:30:30.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, сложный эфир ПЭГ и водорастворимый анионный полисахарид. В конкретных вариантах реализации сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат; а водорастворимый анионный полисахарид представляет собой геллановую камедь. В дополнительных конкретных вариантах реализации отношение сложный эфир ПЭГ:водорастворимый анионный полисахарид составляет примерно 70:30.

В еще одном варианте реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, сложный эфир ПЭГ и карбоксиметилцеллюлозу. В конкретных вариантах реализации сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат. В дополнительных конкретных вариантах реализации отношение сложного эфира ПЭГ к карбоксиметилцеллюлозе составляет примерно 70:30.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, Kollisolv P124, Kelcogel CGHA и Gelucire 48/16. В дополнительных конкретных вариантах реализации отношение Kollisolv P124 к Kelcogel CGHA и Gelucire 48/16 составляет примерно 40:30:30.

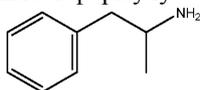
В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, Gelucire 48/16 и Kelcogel CGHA. В дополнительных конкретных вариантах реализации отношение Gelucire 48/16 к Kelcogel CGHA составляет примерно 70:30.

В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит лекарственное средство, Kolliphor EL и КМЦ 7Н3SF. В дополнительных конкретных вариантах реализации отношение Kolliphor EL к КМЦ 7Н3SF составляет примерно 70:30.

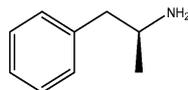
В любом из вышеуказанных вариантов реализации лекарственное средство представляет собой контролируемое вещество. Контролируемое вещество может направленно воздействовать на центральную нервную систему и/или может использоваться для лечения психиатрических расстройств. Предпочтительно контролируемое вещество представляет собой амфетамин или его фармацевтически приемлемую соль. Более предпочтительно лекарственное средство представляет собой декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемую соль.

Использование термина "примерно" включает и описывает значение или параметр, как таковое(ой). Например, "примерно x" включает и описывает "x", как таковой. В некоторых вариантах реализации термин "примерно", если его используют в отношении измеряемого параметра или для модификации значения, величины, константы или диапазона величин, относится к погрешности  $\pm 5$  или  $\pm 10\%$ .

"Амфетамин" в настоящем документе имеет формулу

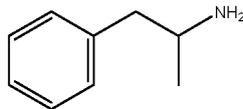


"Декстроамфетамин" в настоящем документе представляет собой S-энантиомер амфетамина и имеет формулу



В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит одно или более лекарственных средств, выбранных из группы, состоящей из декстроамфетамина сахарата, амфетамина аспартата, декстроамфетамина сульфата и амфетамина сульфата. В некоторых вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, содержит два лекарственных средства, выбранных из группы, состоящей из декстроамфетамина сахарата, амфетамина аспартата, декстроамфетамина сульфата и амфетамина сульфата. В некоторых вариантах реализации лекарственное средство представляет собой декстроамфетамина сульфат.

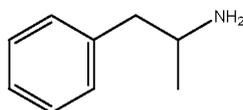
В предпочтительных вариантах реализации состав, препятствующий злоупотреблению, включает лекарственное средство, поллоксамер, водорастворимый анионный полисахарид и сложный эфир ПЭГ. Лекарственное средство представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

В качестве альтернативы лекарственное средство представляет собой S-энантиомер амфетамина или его фармацевтически приемлемую соль, такой как декстроамфетамин. Стандартная доза лекарственного средства в составе составляет от примерно 10 до примерно 50 мг. Состав, препятствующий злоупотреблению, имеет форму капсулы. Капсула, например, представляет собой желатиновую капсулу. Поллоксамер представляет собой поллоксамер 124. Водорастворимый анионный полисахарид представляет собой геллановую камедь. Сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат. Отношение поллоксамер: водорастворимый анионный полисахарид:сложный эфир ПЭГ составляет примерно 40:30:30. Состав, препятствующий злоупотреблению, включает 33-43 мас.% поллоксамера; 24-32 мас.% водорастворимого анионного полисахарида; и 24-32 мас.% сложного эфира ПЭГ. Отношение поллоксамер 124:геллановая камедь:полиоксилстеарат составляет примерно 40:30:30. Поллоксамер представляет собой Kollisolv P124, водорастворимый анионный полисахарид представляет собой Kelcogel CGHA, а сложный эфир ПЭГ представляет собой Gelucire 48/16.

Дополнительный предпочтительный состав включает



или его S-энантиомер (декстроамфетамин) или фармацевтически приемлемую соль в качестве лекарственного средства, поллоксамер 124, геллановую камедь и полиоксилстеарат, где отношение поллоксамер 124:геллановая камедь:полиоксилстеарат составляет примерно 40:30:30.

В некоторых вариантах реализации поллоксамер 124 представляет собой Kollisolv P124, геллановая камедь представляет собой Kelcogel CGHA, а полиоксилстеарат представляет собой Gelucire 48/16.

Другие варианты реализации.

Несмотря на то, что изобретение было описано в рамках подробного описания, предполагается, что вышеуказанное описание иллюстрирует и не ограничивает объем изобретения, который определен объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации включены в объем последующей формулы изобретения.

### Примеры

Следующие примеры приведены для лучшего понимания вариантов реализации, описанных в документе, с тем предположением, что традиционные способы, хорошо известные специалистам в области техники, к которой относятся примеры, понятны для читателя. Предполагается, что конкретные материалы и условия, описанные далее в настоящем документе, демонстрируют в качестве примеров конкретные аспекты вариантов реализации, описанных в настоящем документе, и их не следует рассматривать как ограничивающие обоснованный объем изобретения.

Пример 1. Прототипы 1-10.

В примерах, приведенных в настоящем документе, описаны десять составов декстроамфетамина сульфата, препятствующих злоупотреблению, с немедленным высвобождением.

Материалы и оборудование.

Вспомогательные и лекарственные вещества.

Названия вспомогательных веществ, используемых в указанных исследованиях, и производителей подробно описаны в табл. 1.

Таблица 1

Данные о партиях вспомогательных и лекарственных веществ, используемых при подготовке составов

Материал	Производитель
Kollisol P124	BASF
Kolliphor EL	BASF
Kolliphor RH40	BASF
Tween 20	Croda
Gelucire 48/16	Gattefosse
Gelucire 44/14	Gattefosse
Особо очищенное кукурузное масло	Croda
Aerosil 200	Evonik
Luxura	Arthur Branwell and Co.
Xantural 75	Kelco
Kelcogel CGHA	Kelco
Methocel A4C P	Colorcon
КМЦ 7Н3SF	ASHLAND
ПЭГ 6000	Renex
Декстроамфетамин сульфат	Cambrex

Оболочки капсул.

Оболочки капсул, используемые в исследовании совместимости с оболочкой капсул, подробно описаны в табл. 2.

Таблица 2

Данные о партиях капсул, используемых в исследовании совместимости с оболочкой капсул.

Материал	Производитель
Белые желатиновые капсулы Conisnap размера 0	Capsugel
Белые капсулы из ГПМЦ VCaps Plus размера 0	Capsugel

Клеящие материалы.

Названия исходных материалов, используемых в указанных исследованиях, и производителей подробно описаны в табл. 3.

Таблица 3

Данные о партиях компонентов для клеящих растворов.

Материал	Производитель
Стерильная вода для ирригатора	Fresenius Kabi Ltd.
Желатин 220 блюм	Gelita
EtOH 99%	VWR
Pharmacoat 603	Shin-Etsu

Способы.

Получение нефасованных смесей.

Получали 30 г составов-прототипов, содержащих 5,455% (мас./мас.) АФИ (для целевой дозы 30 мг на капсулу). Отношения вспомогательных веществ указаны в табл. 4. Kolliphor RH40 нагревали в печи при 50°C перед использованием. Прототипы 1, 2, 6, 7, 9 и 10 смешивали и наполняли при комнатной температуре. Прототипы 3, 4 и 5 нагревали до 45-55°C для плавления ПЭГ и Gelucire, после чего смешивали и наполняли. Прототип 8 смешивали и наполняли при 75-85°C. Вспомогательные вещества смешивали друг с другом на вортексе перед введением АФИ. После введения АФИ все прототипы снова недолго перемешивали на вортексе для увлажнения АФИ. Затем нефасованные смеси для прототипов перемешивали с высоким сдвиговым усилием в течение 1 мин на смесителе Silverson.

Таблица 4

Отношение вспомогательных веществ в десяти составах-прототипах

№ прототипа	Вспомогательные вещества
1	Kollisolv P124:Luxura (60:40)
2	Kollisolv P124:Kelcogel CGHA (70:30)
3	Gelucire 48/16:Kelcogel CGHA (70:30)
4	Kolliphor RH40:Kelcogel CGHA (60:40)
5	Gelucire 48/16:КМЦ 7Н3SF (60:40)
6	Kolliphor EL:Xantural 75 (60:40)
7	Kolliphor EL:КМЦ 7Н3SF (60:40)
8	Gelucire 48/16:ПЭГ 6000:Xantural 75 (20:40:40)
9	Tween 20:Aerosil 200:Kelcogel (58:2:40)
10	Кукурузное масло:Kolliphor EL:Methocel A4CP (40:30:30)

Составы прототипов 9 и 10 регулировали, добавляя Tween 20 или кукурузное масло, соответственно, для улучшения пригодности для обработки и наполнения. В результате получали капсулы с пониженным содержанием лекарственного вещества.

Наполнение и склеивание капсул.

Нефасованные смеси дегазировали в вакуумной камере перед наполнением. Термопластичные прототипы дегазировали после нагревания в канальной печи. Нефасованные смеси вводили при помощи шприца в желатиновые и ГПМЦ капсулы в целевом количестве 550 мг ( $\pm 7,5\%$ ). Термопластичные материалы поддерживали в нагретом состоянии на водяной бане во время наполнения. Наполненные капсулы склеивали с использованием соответствующего склеивающего раствора (с желатином или ГПМЦ) и оставляли сушиться на поддонах на ночь.

Исследование совместимости с оболочками капсул.

После сушки клеевого соединения капсулы рассыпали на проявляющую бумагу и вводили в условия вакуума на 20 мин при  $-22,5$  дюйма рт.ст. Все капсулы, в которых обнаруживали утечки, удаляли из партии, а оставшиеся исследовали на наличие признаков хрупкости или разрушения. После передачи капсул в отдел разработки аналитических методик оставшиеся капсулы из каждой партии помещали в бутылки из желтого стекла, закрывали парафиновой пленкой и инкубировали в климатическом боксе при  $40^\circ\text{C}/75\%$  отн.вл. в течение двух недель. После этого капсулы приводили к комнатной температуре, а затем исследовали на наличие признаков хрупкости.

Растворение.

Предварительные испытания растворения проводили для прототипов 1-10 в аппарате III USP (табл. 5). Прототипы 1 и 4 исследовали в трех повторностях. Остальные составы анализировали в двух повторностях или однократно. Образцы объемом 2 мл вводили систему без дополнительной подготовки образцов. Условия ВЭЖХ в анализе растворения включали колонку Agilent Eclipse XDB-C18  $4,6 \text{ мм} \times 250 \text{ мм}$  (5 мкм), расход 1,5 мл/мин, температуру колонки  $40^\circ\text{C}$ , объем пробы 100 мкл, детектирование в УФ-области при 210 нм, автоматический отбор проб при комнатной температуре и подвижную фазу, включающую 1,1 г 1-гептансульфоната натрия в смеси 575:25:400 вода:уксусная кислота:метанол с pH 3,3.

Таблица 5

Методика исследования растворения с использованием аппарата III USP

Среда:	0,01M хлороводородная кислота
Объем среды:	250 мл
Временные интервалы:	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут
Объем пробы:	2 мл, вводили без дополнительной подготовки образца
Скорость погружения:	30 dpm
Размер сита:	840 мкм
Фильтрация:	35 мкм фильтры в измерительном зонде

Вязкость.

Измерение вязкости проводили на программируемом реометре Brookfield DV-III Ultra Programmable Rheometer под управлением программного обеспечения Rheocalc версии 3.3 сборка 49.0 (Brookfield Labs, 1999) с использованием шпинделя CP-52. Инструмент калибровали при  $25^\circ\text{C}$  с использованием стандарта с вязкостью  $\sim 5000$  сП (RRM5907, партия 110514, Brookfield, годен до 10 мая 2016 г.). Перед каждым измерением настраивали подходящую скорость увеличения числа оборотов в минуту (об/мин). Вследствие аналитических проблем, связанных с крайне высокой вязкостью, образцы анализировали при  $50^\circ\text{C}$ , за исключением 1003/057/08, который анализировали при  $80^\circ\text{C}$ .

Результаты и обсуждение.

Получение нефасованных смесей.

Теоретические количества, фактические используемые количества, фактические отношения вспомогательных веществ и соответствующие дозы в капсулах подробно описаны в табл. 6-15. После получения каждую из нефасованных смесей перемешивали с высоким сдвиговым усилием в течение 1 мин. Температуры до и после перемешивания с высоким сдвиговым усилием указаны и подробно описаны в табл. 16. На стадии получения нефасованной смеси было обнаружено, что прототипы 9 и 10 являются слишком вязкими, чтобы их можно было эффективно перемешивать с высоким сдвиговым усилием, поэтому добавляли дополнительные аликваты Tween 20 и кукурузного масла соответственно до получения смеси, которая поддавалась обработке. Следует отметить, что в этот момент количество АФИ не регулировали (22,3 и 22,9 мг на капсулу соответственно). Также было обнаружено, что прототип 4 на этой стадии имел очень высокую вязкость, тем не менее его можно было без проблем перемешивать и вводить в шприц, таким образом, состав смеси не изменяли.

Таблица 6

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 1

Kollisolv P124:Luxura 60:40							
	% (масс./ масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в-в (% масс./масс.)	Сод. акт. в- ва (% масс./масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6362	EI/171		5,5	30,0
Kollisolv 124	56,7270	17,0181	17,0672	EI/043	60,2		
Luxura	37,8180	11,3454	11,2914	EI/043	39,8		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 7

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 2

Kollisolv P124:Kelcogel CGHA 70:30							
	% (масс./ масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в-в (% масс./ масс.)	Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6311	EI/171		5,4	29,9
Kollisolv P124	66,1815	19,85445	19,8186	EI/043	69,9		
Kelcogel CGHA	28,3635	8,50905	8,5305	EI/043	30,1		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 8

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 3

Gelucire 48/16:Kelcogel CGHA 70:30							
	% (масс./ масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в-в (% масс./ масс.)	Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6324	EI/171		5,4	29,9
Gelucire 48/16	66,1815	19,85445	19,8835	EI/043	70,1		
Kelcogel CGHA	28,3635	8,50905	8,4982	EI/043	29,9		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 9

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 4

Kolliphor RH40:Kelcogel CGHA 60:40							
	% (масс./ масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в- в (% масс./ масс.)	Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6335	EI/171		5,4	29,9
Kolliphor RH40	56,7270	17,0181	17,0153	EI/043	59,9		
Kelcogel CGHA	37,8180	11,3454	11,3702	EI/043	40,1		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 10

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 5

<b>Gelucire 48/16:КМЦ 7НЗSF 60:40</b>							
	<b>% (масс./ масс.) теорет.</b>	<b>Кол-во (г) теорет.</b>	<b>Факт. исп. кол-во (г)</b>	<b>Весы, с/н</b>	<b>Факт. отн. вспом. в- в (% масс./ масс.)</b>	<b>Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)</b>	<b>Доза в кап. (мг)</b>
АФИ	5,4550	1,6365	1,6288	EI/171		5,4	29,8
Gelucire 48/16	56,7270	17,0181	17,0637	EI/043	60,0		
КМЦ 7НЗSF	37,8180	11,3454	11,3576	EI/043	40,0		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 11

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 6

<b>Kolliphor EL:Xantural 75 60:40</b>							
	<b>% (масс./ масс.) теорет.</b>	<b>Кол-во (г) теорет.</b>	<b>Факт. исп. кол- во (г)</b>	<b>Весы, с/н</b>	<b>Факт. отн. вспом. в- в (% масс./ масс.)</b>	<b>Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)</b>	<b>Доза в кап. (мг)</b>
АФИ	5,4550	1,6365	1,6291	EI/171		5,4	29,9
Kolliphor EL	56,7270	17,0181	17,0294	EI/043	60,0		
Xantural 75	37,8180	11,3454	11,3454	EI/043	40,0		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 12

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 7

<b>Kolliphor EL:КМЦ 7НЗSF 60:40</b>							
	<b>% (масс./ масс.) теорет.</b>	<b>Кол-во (г) теорет.</b>	<b>Факт. исп. кол- во (г)</b>	<b>Весы, с/н</b>	<b>Факт. отн. вспом. в- в (% масс./ масс.)</b>	<b>Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)</b>	<b>Доза в кап. (мг)</b>
АФИ	5,4550	1,6365	1,6346	EI/171		5,4	29,9
Kolliphor EL	56,7270	17,0181	17,0465	EI/043	60,0		
КМЦ 7НЗSF	37,8180	11,3454	11,3517	EI/043	40,0		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 13

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 8

<b>Gelucire 48/16:ПЭГ 6000:Xantural 75 (20:40:40)</b>							
	<b>% (масс./ масс.) теорет.</b>	<b>Кол-во (г) теорет.</b>	<b>Факт. исп. кол-во (г)</b>	<b>Весы, с/н</b>	<b>Факт. отн. вспом. в- в (% масс./ масс.)</b>	<b>Сод. акт. в- ва (% масс./ масс.)</b>	<b>Доза в кап. (мг)</b>
АФИ	5,4550	1,6365	1,6412	EI/171		5,5	30,0
Gelucire 48/16	18,9090	5,6727	5,6639	EI/043	19,9		
ПЭГ6000	37,8180	11,3454	11,3910	EI/043	40,1		
Xantural 75	37,8180	11,3454	11,3505	EI/043	40,0		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Таблица 14

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 9\*

Tween 20:Aerosil:Kelcogel (58:2:40)							
	% (масс./масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в-в (% масс./масс.)	Сод. акт. в-ва (% масс./масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6382	EI/171		4,1	21,7
Tween 20	54,8361	16,4508	27,9073	EI/043	70,1		
Aerosil	1,8909	0,5673	0,5684	EI/043	1,4		
Kelcogel	37,8180	11,3454	11,3493	EI/043	28,5		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Примечание: Из-за проблем с обработкой вводили дополнительный носитель. Следует отметить, что содержание АФИ составляло 4,1%, а соответствующая номинальная доза снижалась до 21,7 мг\*.

Таблица 15

Теоретическое и фактическое содержание компонентов в прототипе 10\*

Кукурузное масло:Kolliphor EL:Methocel A4CP (40:30:30)							
	% (масс./масс.) теорет.	Кол-во (г) теорет.	Факт. исп. кол-во (г)	Весы, с/н	Факт. отн. вспом. в-в (% масс./масс.)	Сод. акт. в-ва (% масс./масс.)	Доза в кап. (мг)
АФИ	5,4550	1,6365	1,6353	EI/171		4,2	22,9
Кукурузное масло	37,8180	11,3454	20,6441	EI/043	54,8		
Kolliphor EL	28,3635	8,5091	8,5250	EI/043	22,6		
Methocel A4CP	28,3635	8,5091	8,5052	EI/043	22,6		
Всего	100,0000	30,0000			100,0		

Примечание: Из-за проблем с обработкой вводили дополнительный носитель. Следует отметить, что содержание АФИ составляло 4,2%, а соответствующая номинальная доза снижалась до 22,9 мг\*.

Таблица 16

Температура при смешении с высоким сдвиговым усилием

№ прототипа	Номер партии	Температура перед смешением с высоким сдвиговым усилием (°C)	Температура после смешения с высоким сдвиговым усилием (°C)
1	1003/057/01	21,5	31,1
2	1003/057/02	21,5	26,4
3	1003/057/03	49,7	43,1
4	1003/057/04	54,6	52,9
5	1003/057/05	45,3	42,0
6	1003/057/06	21,4	32,3
7	1003/057/07	21,5	31,7
8	1003/057/08	81,6	79,6
9	1003/057/09	28,8	30,0
10	1003/057/10	22,0	30,2

Наполнение и склеивание капсул.

Вследствие крайне вязкой природы ADF (и наличия поверхностно-активных веществ) могут возникать сложности во время дегазации, в частности, на лабораторном оборудовании, в котором нельзя одновременно проводить перемешивание, нагревание и дегазацию. В случае более крупных партий эта проблема становится менее значимой благодаря использованию смесительных сосудов и регулируя температуру. Обработка составов 1, 4 и 7 была особенно затруднительной из-за высокой вязкости. Согласно рекомендациям крупные смесительные сосуды (относительно размеров нефасованной смеси) при использовании следует перемещать, чтобы в верхней части сосуда было достаточно свободного пространства, в котором во время дегазации пузырьки могли бы расти и лопаться.

Составы вводили в желатиновые и ГПМЦ капсулы размера 0 вручную с использованием шприцев

до достижения целевой массы 550 мг ( $\pm 7,5\%$ ). Наполнение капсул всеми составами указанным способом было затруднено, но возможно. Было показано, что прототипы 1 и 7 создавали больше проблем, и согласно ожиданиям их введение с использованием машины для наполнения капсул Hibaг без модификаций могло быть неэффективным. Тем не менее прототип 4 был термопластичным, и, хотя его трудно было вводить вручную, эта операция проходила легче при использовании нагретой загрузочной воронки.

После наполнения капсулы склеивали желатиновым склеивающим раствором на лабораторной полуавтоматической склеивающей машине Qualiseal и оставляли затвердевать в окружающих лабораторных условиях на ночь.

#### Растворение.

Прототипы 1-10 вводили в аппарат для растворения, а затем анализировали путем ВЭЖХ через 45 мин. В табл. 18 сведены начальные результаты растворения через 45 мин.

Несмотря на то, что в образцах прототипа 1 невооруженным взглядом наблюдали растворение через 45 мин, при анализе ВЭЖХ этих образцов возникали сложности (после ввода нескольких проб колонка забивалась). Проводили простую обработку образца путем центрифугирования пробирок с пробами для ВЭЖХ и последующего введения пробы через иглу в расположенный выше участок колонки, но и в этом случае колонка ВЭЖХ быстро забивалась, и полная выборка данных не могла быть получена. В случае дальнейшего изучения данного прототипа может потребоваться дополнительная разработка способа ВЭЖХ.

В случае прототипа 299,5% высвобождение достигалось через 45 мин.

Несмотря на то, что в случае прототипа 3 в цилиндрах сохранялся остаток, измеренное высвобождение составляло 100,4% через 45 мин.

В прототипе 4 наблюдали значительное пенообразование, он переливался из аппарата для растворения и, таким образом, количественные данные указаны не были. И в этом случае, если данный прототип будет выбран для дальнейшего исследования, то может потребоваться дополнительная разработка способа испытания указанных капсул, а также добавление противопенного агента.

Для прототипа 5 по завершении исследования растворения сохранялось значительное количество остатка, и измеренные значения высвобождения были низкими (31,3 и 25,9%) через 45 мин.

В прототипе 6 высвобождение было низким через 45 мин (59,0 и 65,5%), но после завершения испытания сохранялось некоторое количество остатка. Можно ожидать, что уменьшение концентрации Xantural 75 в составе может снижать прочность остатка и улучшать профиль высвобождения.

Прототип 7, вероятно, растворялся не полностью, сохранялся похожий на гель остаток, но измеренное высвобождение составляло 94,6% через 45 мин.

Для прототипа 8 было определено слабое растворение через 45 мин (20,3, 28,9), по завершении испытания сохранялся осадок, имевший форму капсулы.

Наконец, прототипы 9 и 10 имели пониженную концентрацию активного вещества из-за добавления дополнительных вспомогательных веществ-носителей во время смешения. После введения соответствующей поправки измеренные значения высвобождения для прототипов 9 и 10 составляли 107,0 и 101,4% соответственно.

Таблица 18

Начальные результаты растворения составов-прототипов  
из желатиновых оболочек

№ прототипа	Высвобождение через 45 минут (% от заявленного значения)	Наблюдения
1	Н/Д	Визуально происходило полное растворение через 45 минут.
2	99,5	Первую трещину в капсуле отмечали через 2 минуты, через 3-4 наблюдали образование плотной суспензии в перемещающемся цилиндре. Сохранялись небольшие остатки капсулы, но визуальное полное растворение происходило через 45 минут.
3	100,4	Было замечено, что капсула прилипла к стенке цилиндра через 1 минуту. Капсула трескалась через 2 минуты. Через 10 минут в цилиндре оставался крупный кусок капсулы совместно с

		мелкодисперсной суспензией. Визуально через 45 минут оставался только небольшой кусок капсулы.
4	Н/Д	Первую трещину в капсуле отмечали через 2 минуты, через 3-4 наблюдали образование плотной суспензии в перемещающемся цилиндре. Сохранялись небольшие остатки капсулы, но визуальное полное растворение происходило через 7 минут. Отмечали пузырение поверхностно-активного вещества.
5	31,3, 25,9	Во время испытания наблюдали небольшое пузырение, через 45 минут сохранялось значительное количество остатка.
6	59,0, 65,5	Во время испытания наблюдали небольшое пузырение, и через 45 минут сохранялся похожий на гель остаток.
7	94,6	Первую трещину отмечали через 2 минуты, примерно через 10 минут наблюдали, что содержимое капсулы расплзлось по сити. Через 30 минут содержимое капсулы заметно растворялось, но во время оценки цилиндра после завершения испытания отчетливо наблюдали остаток.
8	20,3, 28,9	Через 45 минут сохранялся остаток, имевший форму капсулы
9	107,0	Первую трещину в капсуле отмечали через 2 минуты, через 3-4 наблюдали образование плотной суспензии в перемещающемся цилиндре. Сохранялись небольшие остатки капсулы, но визуальное полное растворение происходило через 7 минут. Отмечали пузырение поверхностно-активного вещества.
10	101,4	Первую трещину визуальное наблюдали через 2 минуты. Полное растворение, по-видимому, происходило за 10 минут.

#### Вязкость.

Предварительно измеряли вязкость всех десяти составов-прототипов. Испытание вязкости составов проводили при 50°C, а не при 25°C, из-за очень высокой вязкости образцов. Прототип 8 испытывали при 80°C вследствие наличия ПЭГ 6000.

В целом, было показано, что прототипы обладают свойствами разжижения при сдвиге (т.е. вязкость уменьшается при увеличении прилагаемого сдвига), что типично для ADF. Прототип 1 имел крайне высокую вязкость по сравнению с остальными анализируемыми образцами, и его можно было оценивать только в очень небольшом интервале низких скоростей (табл. 19). Прототипы 2 и 3 имели вязкость схожего порядка в схожем диапазоне скоростей сдвига (табл. 20 и 21). Прототипы 8 и 9 имели вязкость, схожую с 2 и 3 у верхнего предела диапазона скоростей (табл. 23 и 24), но более высокую вязкость по сравнению с 2 и 3 при низких об/мин, это позволяет предположить более высокую вязкость при отстаивании и повышенный уровень разжижения при сдвиге. Вязкость прототипа 6 была выше, чем для 2, 3, 6 и 9, во всем диапазоне скоростей сдвига (табл. 22).

Анализ прототипов 4 и 7 был затруднительным, подходящий способ установлен не был из-за небольшого объема доступных образцов. Прототип 4 был зернистым, имел слабые когезивные свойства, это означает, что он быстро терял текучесть при попытках проведения анализа. Прототип 7 был исключительно вязким, предположительно эта проблема может быть решена путем модификации отношений

вспомогательных веществ на следующей стадии разработки. Количество прототипа 5 после наполнения капсулы было недостаточным, чтобы можно было оценить вязкость данного прототипа. Наконец, анализ прототипа 10 был затруднен. Для получения пригодных данных о реологии прототипа 10 потребуется более тщательная разработка способа исследования и образец более крупного размера.

Таблица 19

Результаты исследования реологии прототипа 1  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	7352202,0	0,01	74,1
2	3671140,0	0,02	74,0
3	2437504,6	0,03	73,7
4	1818206,5	0,04	73,3
5	2381280,0	0,03	72,0
6	3507427,0	0,02	70,7
7	6925556,0	0,01	69,8

Таблица 20

Результаты исследования реологии прототипа 2  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	4709,64	7,50	35,6
2	3175,04	15,00	48,0
3	2742,88	22,50	62,2
4	2387,89	30,00	72,2
5	2632,64	22,50	59,7
6	2877,38	15,00	43,5
7	3651,30	7,50	27,6

Таблица 21

Результаты исследования реологии прототипа 3  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	6330,24	5,00	31,9
2	4613,73	10,00	46,5
3	4028,33	15,00	60,9
4	3715,79	20,00	74,9
5	3995,26	15,00	60,4
6	4613,73	10,00	46,5
7	6032,58	5,00	30,4

Таблица 22

Результаты исследования реологии прототипа 6  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	51594,40	0,50	26,0
2	37405,94	1,00	37,7
3	32808,75	1,50	49,6
4	29617,17	2,00	59,7
5	27543,47	2,50	69,4

6	26359,45	3,00	79,7
7	26511,58	2,50	66,8
8	27285,50	2,00	55,0
9	28575,36	1,50	43,2
10	31452,74	1,00	31,7
11	38497,36	0,50	19,4

Таблица 23

Результаты исследования реологии прототипа 8  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	10021,22	1,00	10,1
2	5671,65	7,33	41,9
3	4833,98	13,67	66,6
4	4365,68	20,00	88,0
5	4536,39	13,67	62,5
6	5048,98	7,33	37,3
7	7441,50	1,00	7,5

Таблица 24

Результаты исследования реологии прототипа 9  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	16272,08	1,00	16,4
2	6335,91	7,00	44,7
3	4327,52	13,00	56,7
4	3806,91	19,00	72,9
5	3278,23	25,00	82,6
6	3655,47	19,00	70,0
7	3900,11	13,00	51,1
8	5442,93	7,00	38,4
9	22126,06	1,00	22,3

Таблица 25

Результаты исследования реологии прототипа 10  
при изменении скорости перемешивания

Стадия	Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)
1	5873,82	5,00	29,6
2	756,16	23,75	18,1
3	431,90	42,50	18,5
4	239,75	61,25	14,8
5	182,32	80,00	14,7
6	226,79	61,25	14,0
7	410,89	42,50	17,6
8	994,29	23,75	23,8
9	4722,87	5,00	23,8

Краткие итоги.

После сравнения и оценки полученных выше результатов составы-прототипы 2, 3, 6, 7 и 10 были отобраны для дальнейшей разработки. Такое решение было сделано с учетом полученных ранее результатов растворения, а также простоты обработки во время смешения, дегазации и наполнения.

Кроме того, было решено сохранить максимально широкий спектр гелеобразующих агентов при использовании указанного пониженного числа основных прототипов. По этой причине в следующий раунд оптимизации был включен прототип 6, так как он содержал модификатор вязкости Xantural 75 (который отсутствовал в прототипах 2, 3, 7 или 10). В отобранном прототипе 9, который имел более предпочтительный профиль растворения на данной стадии, использовался Kelcogel, который уже присутствовал

в прототипе 3 и был выбран для дальнейшего исследования. Ожидалось, что можно понизить концентрацию модификатора вязкости в прототипе 6 для получения желаемого профиля высвобождения и поддержания при этом высокой вязкости и характеристик, препятствующих злоупотреблению.

Было рекомендовано изменить отношения вспомогательных веществ в прототипе 7 для понижения относительного содержания модификатора вязкости (КМЦ 7Н3SF) в составе. Несмотря на то, что высвобождение указанного прототипа проходило не настолько эффективно, как в некоторых других случаях, крайне высокая вязкость позволяет предположить, что существует возможность снижения концентрации КМЦ 7Н3SF, что, согласно ожиданиям, может обеспечивать улучшенный профиль растворения.

Пример 2. Прототипы 2, 3, 6, 7 и 10.

В данном примере продемонстрированы оптимизация и исследование пяти основных прототипов 2, 3, 6, 7 и 10.

Получали увеличенные партии (100, 50 и 30 г) прототипов 2, 3, 6, 7 и 10 для лучшего понимания характеристик обработки и наполнения состава. Указанные составы-прототипы изучали в исследовании растворения и экстрагировали в 3 мл 40% EtOH (для симуляции получения небольшого объема для инъекции) и проводили начальную оценку возможности экстракции растворителями (для определения способности препятствовать злоупотреблению). Затем использовали результаты указанных измерений для оптимизации составов путем регулирования отношений вспомогательных веществ и/или замены вспомогательных веществ и достижения желаемых профилей растворения и защиты от злоупотребления.

С учетом результатов указанных испытаний образцы каждого прототипа, дающие наилучшие результаты, испытывали в краткосрочном исследовании защиты от злоупотребления. Согласно результатам указанных исследований, а также данным наблюдения за составами и пригодности для работы/обработки прототип 2 (стадия 3), прототип 3 (стадия 1) и прототип 7 (стадия 1) демонстрировали превосходные профили растворения и характеристики ADF.

Прототипы 6 и 10 были исключены из дальнейшей разработки на данной стадии. Прототип 6 растворялся не полностью за 45 мин на любой из стадий разработки, кроме того, значительные количества наилучшего образца (стадия 3) могли быть введены шприц/экстрагировались в воде в условиях окружающей среды. Улучшение профиля растворения данного состава вероятно приведет к ухудшению остальных характеристик ADF, если не вносить существенные изменения в состав. Несмотря на многообещающий профиль растворения, работа с прототипом 10 была затруднительной. Отмечалось, что он разделяется при отстаивании, и значительные количества наиболее предпочтительного образца (стадия 3) могут быть введены шприц/экстрагироваться в горячей воде и в воде в условиях окружающей среды. Попытки улучшить технологические характеристики путем снижения содержания модификатора вязкости с большой вероятностью могут увеличить потенциал для экстракции.

Материалы и оборудование.

Исходные материалы.

Данные об исходных материалах (RRM), номере партии производителя, производителе и сроке годности материалов, используемых в указанных исследованиях, подробно описаны в табл. 26.

Таблица 26

Подробное описание партий вспомогательных и лекарственных веществ, используемых в данном исследовании

Материал	Функция	Производитель
Kollisolv P124	Носитель	BASF
Kolliphor EL	Носитель	BASF
Gelucire 48/16	Носитель	Gattefosse
Особо очищенное кукурузное масло	Носитель	Croda
Xantural 75	Модификатор вязкости	Kelco
Kelcogel CGHA	Модификатор вязкости	Kelco
КМЦ 7Н3SF	Модификатор вязкости	ASHLAND
Methocel A4CP	Модификатор вязкости	Dow
Желатин типа В 220 блюм	Компонент клеящего раствора	Gelita
Стерильная вода для ирригатора	Компонент клеящего раствора	Flowfusor
Абсолютный этанол	Компонент клеящего раствора	Fisher
Pharmacoat 603	Компонент клеящего раствора	Shin-Etsu
Белая/белая Conisnar (желатин) размера 0	Оболочка капсулы	Capsugel
Белая/белая VCaps Plus (ГПМЦ) размера 0	Оболочка капсулы	Capsugel
Абсолютный этанол (Emprove)	Растворитель для экстракции	Merck
Вода MilliQ	Растворитель для экстракции	Отфильтрована в лабораторных условиях в день использования
Декстроамфетамин сульфат	АФИ	Cambrex

Способы.

Получение нефасованных смесей.

Получали три партии прототипов 2, 3, 6, 7 и 10 во время фазы оптимизации. Отношения вспомогательных веществ для каждой стадии оптимизации см. в табл. 27. Вспомогательные вещества вводили в помеченные бутылки из желтого стекла и перемешивали с высоким сдвиговым усилием, пока они визуально не становились гомогенными. Для каждого состава отмечали температуру до и после смешения с высоким сдвиговым усилием, а также продолжительность смешения. Gelucire 48/16 вводили в виде твердого вещества при комнатной температуре (в виде гранул) и оставляли плавиться в печи при 60°C перед смешением. После достижения гомогенности дегазировали смеси в вакуумируемой камере, после чего наполняли капсулы.

Таблица 27

Отношения вспомогательных веществ, используемых на стадиях 1, 2 и 3, в пяти прототипах

	Вспомогательное вещество	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
Прототип 2	Kollisolv P124	70	65	40
	Kelcogel CGHA	30	35	30
	Gelucire 48/16	Н/Д	Н/Д	30
Прототип 3	Gelucire 48/16	70	75	55
	Kelcogel CGHA	30	25	25
	Miglyol 812N	Н/Д	Н/Д	20
Прототип 6	Kolliphor EL	60	50	50
	Xantural 75	40	30	15
	Miglyol 812N	Н/Д	20	35
Прототип 7	Kolliphor EL	70	50	40
	КМЦ 7Н3SF	30	30	30
	Miglyol 812N	Н/Д	20	30
Прототип 10	Кукурузное масло	51	18	47,5
	Kolliphor EL	22	Н/Д	Н/Д
	Kolliphor RH40	Н/Д	60	29
	Methocel A4CP	27	22	22
	Aerosil 200	Н/Д	Н/Д	1,5

Наполнение и склеивание капсул.

Нефасованные смеси вводили в оболочку капсулы до достижения целевой массы 550 мг ( $\pm 7,5\%$ ) и целевой дозы 30 мг декстроамфетамина сульфата. На стадии 1 получали по 100 г составов и наполняли капсулы с использованием полуавтоматической машины для наполнения капсул Hibar. Половину составов на стадии 1 вводили в желатиновые капсулы, а другую половину вводили в капсулы из ГПМЦ.

Составы, полученные на второй и третьей стадиях, вводили исключительно в оболочки желатиновых капсул. На стадии 2 получали по 30 г составов, а на стадии 3 - по 50 г составов. Составы на стадиях 2 и 3 вводили в капсулы вручную с использованием корпусов шприцев без игл. Сначала испытания прототипа 2 на третьей стадии не проводили, тем не менее их проводили позже после изучения доступных данных.

Во время данного исследования использовали несколько желатиновых клеящих растворов и клеящих растворов ГПМЦ, которые получали согласно SOP-MAN-0513. Их использовали для нанесения клея для соединения наполненных капсул по типу колпачок/корпус на лабораторной клеящей машине Qualiseal и оставляли затвердевать на ночь. После сушки клея капсулы рассыпали на проявляющую бумагу и испытывали в вакууме в течение 20 мин при  $< -7,4$  дюйма рт.ст. Все капсулы, в которых обнаруживали утечки, удаляли из партии. Утечки во всех случаях происходили в результате образования трещин в клее из-за загрязнения состава с внешней стороны корпуса капсулы при ручном наполнении, а не были связаны непосредственно с составом.

Растворение.

Исследовали растворение всех составов-прототипов на каждой стадии с использованием бани для растворения в аппарате III USP (n=6). Используемые условия растворения указаны в табл. 28, а используемые аналитические реагенты описаны в табл. 29. Подвижную фазу готовили, растворяя 1,1 г 1-гептансульфоната натрия в 575 мл воды UHQ. Добавляли 25 мл разбавленной ледяной уксусной кислоты (которую получали, разбавляя 14 мл уксусной кислоты в 100 мл воды UHQ) и 400 мл метанола и доводили pH до  $3,3 \pm 0,1$  ледяной уксусной кислотой. Рабочий стандарт АФИ получали путем растворения 8 мг декстроамфетамина сульфата в 150 мл среды для растворения и обработки ультразвуком в течение 10 мин, после чего доводили объем до 250 мл.

Таблица 28

## Условия растворения

Параметр	Оборудование/настройки
Аппарат для растворения	Аппарат III USP (EI/415)
Тип фильтра	40/35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01M HCl
Объем среды	250 мл
Время отбора проб	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут
Объем образца	2 мл (фильтр не заменяли)
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость погружения	30 погружений в минуту
Размер сита	840 мкм

Таблица 29

## Реагенты, используемые для растворения

Реагент	Класс чистоты
Вода UHQ	UHQ
Ледяная уксусная кислота	ARG
Метанол	ВЭЖХ
Хлороводородная кислота	ARG
1-гептансульфонат натрия	
Натриевая соль 1-гептансульфоуксусной кислоты	ВЭЖХ
Декстроамфетамин сульфат	USP

## Экстракция.

Проводили краткую оценку экстракции с использованием одной капсулы из каждой партии. Капсулы разрушали с использованием ступки и пестика, затем измельчали в 2 мл 40% EtOH при комнатной температуре в течение 5 мин. Полученный материал переносили в сцинтилляционную пробирку, для промывки ступки и пестика использовали еще 1 мл растворителя (всего 3 мл). Встряхивали пробирку при комнатной температуре в течение 120 мин на вибрационном столе в условиях окружающей среды, после чего пропускали через 0,45 мкм шприц-фильтр. Собирали полученный фильтрат и передавали в отдел разработки аналитических методик для количественной оценки АФИ путем ВЭЖХ.

При подготовке образцов добавляли 15 мл разбавителя и интенсивно встряхивали вручную, после чего фильтровали через 0,45 мкм шприц-фильтр. Затем 3 мл полученного фильтрата вводили в 25 мл мерную колбу и доводили до нужного объема разбавителем.

В анализе ВЭЖХ готовили подвижную фазу А, растворяя 5 мл трифторуксусной кислоты в 900 мл воды, после чего доводили рН до 2,2 (±0,1) гидроксидом аммония. Затем добавляли ацетонитрил (100 мл) и перемешивали. Оставляли раствор для установления равновесия при комнатной температуре перед использованием. Условия ВЭЖХ подробно описаны в табл. 30, подробности используемого способа градиентной ВЭЖХ описаны в табл. 31. Наконец, используемые реагенты указаны в табл. 32.

Таблица 30

## Условия ВЭЖХ для исследования экстракции

Параметр	Оборудование/настройки
Колонка	Phenomenex Prodigy C18 150 мм x 3,0 мм (5 мкм)
Расход	0,7 мл/мин
Объем пробы	20 мкл
Температура колонки	40°C
УФ-детектирование	257 нм
Подвижная фаза А	ТФУК: вода: ацетонитрил 90/0,5/10 об./об./об. (рН 2,2)
Подвижная фаза В	100% ацетонитрил
Типовое время удерживания	Примерно 6 -7 минут
Цикл	30 минут

Таблица 31

## Градиент ВЭЖХ для анализа экстракции образцов

Время (мин)	%А	%В
0	100	0
15	65	35
20	0	100
22	0	100
23	100	0
30	100	0

Таблица 32  
Реагенты, используемые для анализа  
экстракции образцов

Реагент	Класс чистоты
Вода UHQ	UHQ
Трифторуксусная кислота	ЖХ/МС
Гидроксид аммония	ARG 35%
Ацетонитрил	ВЭЖХ
Декстроамфетамин сульфат	USP

Неполный скрининг ADF.

Скрининг ADF включал оценку (1) возможности физической обработки прототипов в форму, подходящую для инсуффляции, (2) количества АФИ, экстрагируемого химическими методами, (3) объема, доступного для введения в шприц, и (4) объема разбавления, требуемого для возможности введения в шприц. Критерии приемлемости для исследования описаны в табл. 33.

Таблица 33  
Критерии приемлемости в неполном скрининге ADF

Испытание	Описание	Критерии прохождения
Физическое	Относительное количество, проходящее через сито	$\leq 30\%$
Химическая экстракция	Экстрагируемое количество	$\leq 30\%$
Пригодность для использования в шприце	Количество, которое доступно для использования в шприце/экстракции	$\leq 30\%$
Пригодность для использования в шприце	Объем разбавления для возможности введения в шприц	$> 10$ мл

Возможность использования в шприце.

В исследовании возможности использования в шприце, если образец нельзя было отобрать в шприц с использованием фильтра из хлопковой ваты, то для второго препарата использовали сигаретный фильтр. Если сигаретный фильтр был неэффективным, то фильтр не использовали и пробовали отобрать образец в корпус шприца без фильтра или иглы, после чего присоединяли иглу и пробовали вытеснить содержимое в мерную колбу для анализа. Анализ ВЭЖХ проводили согласно описанию способа экстракции, приведенному выше.

Физическая обработка.

Готовили образцы для инсуффляции. Замораживали капсулы в бытовом холодильнике, а затем измельчали в бытовой кофемолке, после чего пробовали просеять измельченный материал через сито (106 мкм) под действием силы тяжести и взвешивали вещество, прошедшее через сито.

Оценка совместимости с оболочками желатиновых и ГПМЦ капсул.

По 20 капсул из каждой партии, используемой на первой стадии, упаковывали в бутылки из желтого стекла и закрывали Parafilm. Затем эти бутылки помещали в климатический бокс (40°C/75% отн.вл.) на две недели. По прошествии требуемого периода хранения удаляли капсулы и визуально изучали их на наличие заметных признаков несовместимости.

Результаты.

Получение нефасованных смесей, наполнение капсул и склеивание капсул.

Подробное описание количеств, используемых в прототипах на первой стадии, приведено в табл. 34-38. После изучения данных о растворении и начальных данных об экстракции вводили поправки при подготовке составов на второй и третьей стадиях (см. табл. 39-43 для стадии 2; см. табл. 44-48 для стадии 3). Исходное запланированное отношение описано в первой строке в каждой таблице, а фактическое отношение вспомогательных веществ указано в последнем столбце и учитывает любые поправки, которые были необходимы во время получения, чтобы составы были пригодны для работы. Температура смесей до и после приложения высокого сдвигового усилия, если его использовали, указаны в табл. 49.

После склеивания и затвердения все капсулы исследовали в вакууме для удаления всех капсул, в которых происходили утечки. Изучали все капсулы, имевшие утечки, было показано, что все утечки являлись результатом плохого приклеивания, связанного с загрязнением с внешней стороны оболочки капсулы с составом. Эта проблема распространена при производстве для технических нужд из-за объема ручной работы, который используется для таких количеств. Визуально осматривали все прототипы, полученные на первой стадии, признаки хрупкости капсул отсутствовали в момент времени  $t=0$ .

Таблица 34

Количества, используемые в прототипе 2 на стадии 1

Kollisolv P124:Kelcogel CGHA 70:30 ПРОТОТИП 2 СТАДИЯ 1					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. в-в
АФИ	5,4550	5,4550	5,4409	Е1/171	
Kollisolv P124	66,1815	66,1815	66,16	Е1/77	<b>69,99</b>
Kelcogel CGHA	28,3635	28,3635	28,37	Е1/77	<b>30,01</b>
Всего	100,0000	100,0000			

Таблица 35

Количества, используемые в прототипе 3 на стадии 1

Gelucire 48/16:Kelcogel CGHA 70:30 ПРОТОТИП 3 СТАДИЯ 1					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. в-в
АФИ	5,4550	5,4550	5,4438	Е1/171	
Gelucire 48/16	28,3635	28,3635	66,14	Е1/77	<b>70,00</b>
Kelcogel CGHA	66,1815	66,1815	28,35	Е1/77	<b>30,00</b>
Всего	100,0000	100,0000			

Таблица 36

Количества, используемые в прототипе 6 на стадии 1

Kolliphor EL:Xantural 75 60:40 ПРОТОТИП 6 СТАДИЯ 1					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. в-в
АФИ	5,4550	5,4550	5,4412	Е1/171	
Koliphor EL	56,7270	56,7270	56,74	Е1/77	<b>60,02</b>
Xantural 75	37,8180	37,8180	37,8	Е1/77	<b>39,98</b>
Всего	100,0000	100,0000			

Таблица 37

Количества, используемые в прототипе 7 на стадии 1

Kolliphor EL:КМЦ 7Н3SF 70:30 ПРОТОТИП 7 СТАДИЯ 1					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. в-в
АФИ	5,4550	5,4550	5,4753	Е1/171	
Kolliphor EL	66,1815	66,1815	66,14	Е1/77	<b>70,00</b>
КМЦ 7Н3SF	28,3635	28,3635	28,35	Е1/77	<b>30,00</b>
Всего	100,0000	100,0000			

Таблица 38

Количества, используемые в прототипе 10 на стадии 1

Кукурузное масло:Kolliphor EL:Methocel A4CP (54:23:23) <b>ПРОТОТИП 10 СТАДИЯ 1</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. .в-в
АФИ	5,4550	5,4550	5,4531	EI/171	
Кукурузное масло	51,0543	51,0543	51,05	EI/77	<b>51,27</b>
Kolliphor EL	21,7454	21,7454	21,73	EI/77	<b>21,82</b>
Methocel A4CP	21,7454	21,7454	26,79	EI/77	<b>26,91</b>
Всего	100,0000	100,0000			

Таблица 39

Количества, используемые в прототипе 2 на стадии 2

Kollisolv P124:Kelcogel CGHA 60:40 <b>ПРОТОТИП 2 СТАДИЯ 2</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. .в-в
АФИ	5,4550	1,6365	1,6317	EI/171	
Kollisolv P124	56,7270	17,0181	21,0864	EI/7	<b>65,00</b>
Kelcogel CGHA	37,8180	11,3454	11,3542	EI/77	<b>35,00</b>
Всего	100,0000	30,0000			

Примечание: для надлежащей обработки требовалось дополнительное количество Kollisolv.

Таблица 40

Количества, используемые в прототипе 3 на стадии 2

Gelucire 48/16:Kelcogel CGHA 75:25 <b>ПРОТОТИП 3 СТАДИЯ 2</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. .в-в
АФИ	5,4550	1,6365	1,63106	EI/234	
Gelucire 48/16	70,9088	21,2726	21,2366	EI/043	<b>74,99</b>
Kelcogel CGHA	23,6363	7,0909	7,081	EI/043	<b>25,01</b>
Всего	100,0000	30,0000			

Таблица 41

Количества, используемые в прототипе 6 на стадии 2

Kolliphor EL:Miglyol 812N:Xantural 75 50:20:30 <b>ПРОТОТИП 6 СТАДИЯ 2</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	Фактическое отношение вспом. .в-в
АФИ	5,4550	1,6365	1,6337	EI/171	
Kolliphor EL	47,2725	14,1818	14,1108	EI/7	<b>50,00</b>
Miglyol 812N	18,9090	5,6727	5,6443	EI/7	<b>20,00</b>
Xantural 75	28,3635	8,5091	8,4665	EI/7	<b>30,00</b>
Всего	100,0000	30,0000			

Таблица 42

Количества, используемые в прототипе 7 на стадии 2

Kolliphor EL:Miglyol812N:КМЦ 7Н3SF 50:20:30 <b>ПРОТОТИП 7 СТАДИЯ 2</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	1,6365	1,6324	EI/171	
Kolliphor EL	47,2725	14,1818	14,14	EI/7	<b>49,80</b>
Miglyol 812N	18,9090	5,6727	5,7011	EI/7	<b>20,08</b>
КМЦ 7Н3SF	28,3635	8,5091	8,5516	EI/7	<b>30,12</b>
Всего	100,0000	30,0000			

Таблица 43

Количества, используемые в прототипе 10 на стадии 2

Кукурузное масло:Kolliphor RH40:Methocel A4CP (20:50:30) <b>ПРОТОТИП 10 СТАДИЯ 2</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	1,6365	2,2216	EI/171	
Кукурузное масло	18,9090	5,6727	6,74	EI/7	<b>17,48</b>
Kolliphor RH40	47,2725	14,1818	23,29	EI/7	<b>60,42</b>
Methocel A4CP	28,3635	8,5091	8,52	EI/7	<b>22,10</b>
Всего	100,0000	30,0000			

Примечание: для надлежащей обработки требовались дополнительные количества Kolliphor RH40 и кукурузного масла.

Таблица 44

Количества, используемые в прототипе 2 на стадии 3

Kollisolv P124:Kelcogel CGHA:Gelucire 48/16 40:30:30 <b>ПРОТОТИП 2 СТАДИЯ 3</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	1,0910	1,0906	EI/171	
Kollisolv P124	37,8180	7,5636	7,5769	EI/043	<b>40,05</b>
Kelcogel CGHA	28,3635	5,6727	5,6722	EI/043	<b>29,98</b>
Gelucire 48/16	28,3635	5,6727	5,6716	EI/043	<b>29,98</b>
Всего	100,0000	14,3273			

Примечание: данный образец исследовали после остальных прототипов.

Таблица 45

Количества, используемые в прототипе 3 на стадии 3

Gelucire 48/16:Kelcogel CGHA:Miglyol 50:25:20 <b>ПРОТОТИП 3 СТАДИЯ 3</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	2,7275	2,7195	EI/171	
Gelucire 48/16	51,9998	25,9999	25,99	EI/7	<b>55,02</b>
Kelcogel CGHA	23,6363	11,8181	11,8	EI/7	<b>24,98</b>
Miglyol 812N	18,9090	9,4545	9,45	EI/7	<b>20,00</b>
Всего	100,0000	50,0000			

Таблица 46

Количества, используемые в прототипе 6 на стадии 3

Kolliphor EL:Miglyol 812N:Xantural 75 50:35:15 <b>ПРОТОТИП 6 СТАДИЯ 3</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	2,7275	2,72	EI/171	
Kolliphor EL	47,2725	23,6363	23,63	EI/7	<b>50,02</b>
Miglyol 812N	33,0908	16,5454	16,53	EI/7	<b>34,99</b>
Xantural 75	14,1818	7,0909	7,08	EI/7	<b>14,99</b>
Всего	100,0000	50,0001			

Таблица 47

Количества, используемые в прототипе 7 на стадии 3

Kolliphor EL:Miglyol812N:СМС 7Н3SF 40:30:30 <b>ПРОТОТИП 7 СТАДИЯ 3</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	2,7275	2,724	EI/171	
Kolliphor EL	37,8180	18,9090	18,89	EI/7	<b>39,99</b>
Miglyol 812N	28,3635	14,1818	14,17	EI/7	<b>30,00</b>
КМЦ 7Н3SF	28,3635	14,1818	14,13	EI/7	<b>29,91</b>
Всего	100,0000	50,0000			

Таблица 48

Количества, используемые в прототипе 10 на стадии 3

Кукурузное масло:Kolliphor RH40:Methocel A4CP:Aerosil 30:40:28:2 <b>ПРОТОТИП 10 СТАДИЯ 3</b>					
	% (масс./масс.)	Кол-во в нефас. смеси, теор. (г)	Фактическая вводимая масса (г)	Весы, с/н	<b>Фактическое отношение вспом. .в-в</b>
АФИ	5,4550	2,7275	2,7158	EI/171	
Кукурузное масло	28,3635	14,1818	30,73	EI/7	<b>47,49</b>
Kolliphor RH40	37,8180	18,9090	18,91	EI/7	<b>29,22</b>
Methocel A4CP	26,4726	13,2363	14,12	EI/7	<b>21,82</b>
Aerosil 200	1,8909	0,9455	0,95	EI/7	<b>1,47</b>
Всего	100,0000	50,0000			

Примечание: для надлежащей обработки добавляли дополнительное количество кукурузного масла. Номинальная доза в этой партии была изменена до 22,15 мг, и результаты анализов были скорректированы соответствующим образом.

Температура до и после смешения с высоким сдвиговым усилием и продолжительность приложения высокого сдвигового усилия, если ее измеряли

		Темп. перед прил. высокого сдвигового усилия (°C)	Темп. после прил. высокого сдвигового усилия (°C)	Продолж. приложения высокого сдвигового усилия (мин)
Прототип 2	Стадия 1	20,6	38,5	4
	Стадия 2	23,6	29,4	3
	Стадия 3	42,4	30,4	не определяли
Прототип 3	Стадия 1	не определяли	не определяли	4
	Стадия 2	55,5	46,4	1,5
	Стадия 3	не определяли	не определяли	2
Прототип 6	Стадия 1	21,8	34,6	7
	Стадия 2	21,7	40,1	3
	Стадия 3	не определяли	не определяли	2
Прототип 7	Стадия 1	21,6	42,6	3,5
	Стадия 2	23,7	36	3
	Стадия 3	не определяли	не определяли	2
Прототип 10	Стадия 1	21,6	31,7	5
	Стадия 2	~50	47,3	4
	Стадия 3	20,1	18,9	2

Оценка совместимости с оболочками желатиновых и ГПМЦ капсул.

После хранения в течение двух недель в стеклянных бутылках при 40°C/75% отн.вл. отбирали желатиновые и ГПМЦ капсулы, полученные на стадии 1, и изучали на наличие заметных признаков несовместимости. Одну небольшую утечку наблюдали в прототипе 6 (желатин), тем не менее, при изучении было обнаружено, что она была связана с образованием пузырьков в желатиновом клее, а не с другими видами несовместимости. Все другие капсулы были пригодны для использования, признаки несовместимости отсутствовали как для желатина, так и для ГПМЦ. Данное исследование было включено на указанной стадии, так как хрупкие капсулы были обнаружены в раннем исследовании совместимости с оболочками капсул. Во время данного испытания было сделано предположение о том, что эта проблема являлась результатом значительных колебаний влажности в исследовательской лаборатории при сушке клея. Результаты последнего исследования подтверждают, что признаки несовместимости указанных составов и желатиновыми или ГПМЦ оболочками отсутствовали.

Результаты исследований для оптимизации и обсуждения.

Растворение.

Профили растворения были получены в ванне для растворения в аппарате III USP и показаны на фиг. 1-5. Для информации представлен эквивалентный профиль растворения препарата сравнения (10 мг таблетка с немедленным высвобождением (IR) Varg). Для получения соответствующей дозы помещали три таблетки в желатиновую оболочку (несклеенную), что соответствовало одной 30 мг лекарственной форме.

Для прототипа 2 на всех стадиях высвобождение происходило полностью за 45 мин, причем более плавный профиль высвобождения наблюдали на третьей стадии после добавления Gelucire 48/16, термопластичного вспомогательного вещества, которое создавало пробку, которая медленнее разрушалась в ванне для растворения, что показано на фиг. 1.

Для прототипа 3 значительные различия между профилями растворения при переходе от первой ко второй стадии, когда незначительно уменьшалось содержание Kelcogel (92,9% высвобождение и 91,5%, фиг. 2), отсутствовали. Замена части вспомогательного вещества-носителя Gelucire 48/16 на Miglyol 812 приводила к незначительному снижению высвобождения (83,9%).

В случае прототипа 6 при растворении образца, полученного на третьей стадии, получали наилучшие результаты, высвобождение составляло 86,2% через 45 мин по сравнению с 56,8 и 56,2% на более ранних стадиях, см. фиг. 3. Более предпочтительный профиль растворения был получен после снижения содержания Xantural (ксантановая камедь) и его частичной замены на Miglyol 812N (среднецепочечный триглицерид), тем не менее, растворение через 45 мин все еще было значительно ниже по сравнению с препаратом сравнения в указанных условиях, и для данного прототипа может требоваться дальнейшая оптимизация состава.

Для прототипа 7 высвобождение через 45 мин составляло только 79,5, 82,6 и 74,4% на стадиях 1, 2 и 3 соответственно, см. фиг. 4.

Наконец, внесение изменений в прототип 10 обеспечивало улучшение растворения от 90,4% на ста-

дии 1 до 105,5% на стадии 2 и 102,5% на стадии 3 (фиг. 5). Улучшение на второй стадии было достигнуто в результате снижения содержания кукурузного масла (длинноцепочечный триглицерид) и Methocel и замены Kolliphog EL на более высокое количество Kolliphog RH40 (подробности см. в табл. 27). На третьей стадии добавляли Aegasil 200 для предупреждения седиментации в составе, но это вызывало проблемы при работе и во время обработки добавляли дополнительное количество кукурузного масла. Подходящая вязкость состава достигнута не была, но при этом суспензия данного прототипа была стабильной, может потребоваться дополнительная разработка.

#### Экстракция.

Для оценки возможности предотвращения злоупотребления проводили экстракцию в небольшом объеме 40% этанола. Экстракция в 3 мл 40% EtOH проходила не полностью для всех прототипов. При обработке из прототипов 6, 7 и 10 образовывались очень вязкие гели, с которыми было трудно работать. Прототип 6 быстро забивал шприц-фильтр, и ни на одной из стадий не получали фильтрат. Небольшое количество мутного фильтрата получали для прототипа 10 на стадиях 1 и 2. На стадии 2 для прототипа 7 наблюдали получение небольшого количества фильтрата, тем не менее значительное количество АФИ выделено не было. На стадии 3 фильтрат получали только для прототипа 3.

В табл. 50 сведены данные об экстракции, которые также представлены на столбчатой диаграмме на фиг. 6. В целом, для прототипов 6, 7 и 10 были продемонстрированы наилучшие характеристики в данном испытании на всех стадиях.

Таблица 50

Начальные данные об экстракции для прототипов 2, 3, 6, 7 и 10  
в желатиновых оболочках (n=1)

Прототип	% выделения относительно заявленного содержания		
	Стадия 1	Стадия 2	Стадия 3
2	12,4	13,8	Н.О.
3	1,3	8,6	6,7
6	Н.О.	Н.О.	Н.О.
7	Н.О.	0,2	Н.О.
10	0,2	0,1	Н.О.

Затем повторно исследовали экстракцию прототипа 3, полученного на стадии 1, и прототипа 7, полученного на стадии 1, увеличив число экспериментов (n=3), для оценки достоверности первоначального определения перед отбором для полного скрининга ADF. Результаты экстракции в повторных экспериментах сведены в табл. 51. Результаты повторных анализов соответствовали исходным данным для n=1.

Таблица 51

Повторное исследование экстракции прототипов 3 и 7 на стадии 1  
в желатиновых оболочках (n=3)

Прототип	% выделения относительно заявленного содержания			
	1	2	3	Среднее
Прототип 3 стадия 1	0,6	2,3	7,0	3,3
Прототип 7 стадия 1	Н.О.	Н.О.	Н.О.	Н.О.

#### Неполный скрининг ADF.

Проводили небольшую серию испытаний для определения предотвращения злоупотребления с использованием лучших составов каждого прототипа, чтобы получить данные о возможных характеристиках ADF. Лучшими составами, которые исследовали на данной стадии, являлись прототип 2 стадия 2, прототип 3 стадия 2, прототип 6 стадия 3, прототип 7 стадия 3 и прототип 10 стадия 3. Все прототипы успешно прошли тест на физическую обработку (показатель простоты подготовки для инсуффляции), при этом через сито проходило менее 30% массы, это позволяет предположить, что вследствие своей жидкой или полутвердой природы указанные составы обладают характерными свойствами, которые не позволяют проводить подготовку для инсуффляции.

Краткие данные о возможности экстракции/использования в шприце в 10 мл воды приведены в табл. 53. С учетом полученных результатов было решено провести неполный скрининг ADF для прототипа 2 стадия 3, прототипа 3 стадия 1 и прототипа 7 стадия 1 для определения возможного наличия более предпочтительных характеристик ADF у указанных составов.

В исследованиях возможности экстракции/использования в шприце выделение из прототипа 2 стадия 2 в воде в условиях окружающей среды (n=2) было незначительным, тем не менее, из препаратов, полученных в горячей воде, выделялось 13,2 мг (44%) и 5,7 мг (19%) (табл. 52). Если рассмотреть прототип, используемый на третьей стадии, то наблюдали улучшение до 0,33 мг (1,1%), 0,25 мг (0,8%) и отсутствия выделения, соответственно, для хлопковой ваты, сигаретного фильтра и шприца без фильтра в горячей воде (табл. 53). Для состава на третьей стадии также наблюдали превосходную устойчивость в исследовании экстракции в 40% EtOH по сравнению со стадиями 1 и 2 (см. раздел 3.3.2).

В случае прототипа 3 стадия 2 в одном образце выделение в воду в условиях окружающей среды не происходило, а в другом составляло 1,2 мг. В образцах, исследуемых в горячей воде, выделялось 3,7 мг и

5,8 мг (табл. 52). Если обратиться к прототипу 3 на первой стадии, то значительное выделение АФИ ни в одном из экспериментов для исследования возможности использования в шприце/экстракции не происходило (табл. 53). На фиг. 7 изображен образец после периода встряхивания. На фигуре показан предпочтительный профиль AD для прототипа 3 стадия 1. Для состава, используемого на первой стадии, также была показана превосходная устойчивость в исследовании экстракции в 40% EtOH по сравнению со стадиями 1 и 2 (см. раздел 3.3.2).

Результаты для прототипа 7 противоречили друг другу, в одном образце экстракция в горячей воде была незначительной, а в другом образце в горячей воде выделялось 13,8 мг. Это могло быть результатом неомогенности, связанной с разделением состава. Для данных прототипов экстракция обоих образцов в холодной воде была незначительной. Согласно данному исследованию и с учетом данных о растворении было решено провести неполный скрининг ADF прототипа 7, полученного на первой стадии. Для данного прототипа АФИ не выделялся из препаратов в воде в условиях окружающей среды (n=3), а из препаратов в горячей воде выделялось 0,5, 0,5 и 0% АФИ для хлопкового фильтра, сигаретного фильтра и шприца без фильтра соответственно. Это свидетельствовало о хороших характеристиках AD для прототипа 7 стадия 1.

Для прототипа 10 стадия 3 наблюдали экстракцию как в горячей, так и в холодной воде, таким образом, он имел наименьший потенциал для AD в указанных испытаниях.

Несмотря на то, что экстракция из препаратов в горячей воде для прототипа 6 происходила в незначительной степени, в воде в условиях окружающей среды из препаратов выделялось 15,1 мг АФИ и 9,2 мг АФИ, в результате чего его рассматривали как менее предпочтительный AD состав.

Таблица 52

Результаты начального неполного скрининга ADF.

Исследование возможности использования в шприце/экстракции проводили с использованием иглы 26 калибра и фильтра из хлопковой ваты

Образец	Физич. испыт.	Преп. 1, горячая вода	Преп. 2, горячая вода	Преп. 1, вода в усл. окр. ср.	Преп. 2, вода в усл. окр. ср
Прототип 2 стадия 2	Пройдено	6 мл отобрано в шприц АФИ = 13,2 мг	2,5 мл отобрано в шприц АФИ = 5,7 мг	Не подходит для исп. в шприце	Не подходит для исп. в шприце
Прототип 3 стадия 2	Пройдено	1 мл отобрано в шприц АФИ = 3,7 мг	2 мл отобрано в шприц АФИ = 5,8 мг	Не подходит для исп. в шприце	0,5 отобрано в шприц АФИ = 1,2 мг
Прототип 6 стадия 3	Пройдено	Не подходит для исп. в шприце	Не подходит для исп. в шприце	8 мл отобрано в шприц АФИ = 15,1 мг	6 мл отобрано в шприц АФИ = 9,2 мг
Прототип 7 стадия 3	Пройдено	2 мл отобрано в шприц АФИ = 13,8 мг	Не подходит для исп. в шприце	Не подходит для исп. в шприце	Не подходит для исп. в шприце
Прототип 10 стадия 3	Пройдено	6 мл отобрано в шприц АФИ = 7,6 мг	2 мл отобрано в шприц АФИ = 1,6 мг	5 мл отобрано в шприц АФИ = 7,2 мг	6 мл отобрано в шприц АФИ = 15,0 мг

Результаты дополнительного исследования возможности использования  
в шприце/экстракции, а также условия, в которых образец вводили  
в корпус шприца

	Горячая вода			Вода в условиях окружающей среды		
	1	2	3	1	2	3
<b>Прототип 2 стадия 3</b>	0,33 мг (1,1%) (фильтр из хлопковой ваты)	Н/Д (фильтр из хлопковой ваты)	0,25 мг (0,8%) (фильтр из хлопковой ваты)	Не подходит для исп. в шприце (фильтр из хлопковой ваты)	Не подходит для исп. в шприце (сигаретный фильтр)	В шприц было отобрано небольшое количество. Образец не вытеснялся через иглу в мерную колбу для исследования (без иглы или фильтра)
<b>Прототип 3 стадия 1</b>	Не подходит для исп. в шприце (фильтр из хлопковой ваты)	Не подходит для исп. в шприце (сигаретный фильтр)	В шприц было отобрано небольшое количество, вытеснение в мерную колбу было недостаточным для исследования (без иглы или фильтра)	Не подходит для исп. в шприце (фильтр из хлопковой ваты)	Не подходит для исп. в шприце (сигаретный фильтр)	Не подходит для исп. в шприце (без иглы или фильтра)
<b>Прототип 7 стадия 1</b>	Не подходит для исп. в шприце (фильтр из хлопковой ваты)	Не подходит для исп. в шприце (сигаретный фильтр)	В шприц было отобрано небольшое количество, вытеснение в мерную колбу было недостаточным для исследования (без иглы или фильтра)	В шприц было отобрано 0,14 мг (0,5%) лекарств. средства (фильтр из хлопковой ваты)	В шприц было отобрано 0,14 мг (0,5%) лекарств. средства (фильтр из хлопковой ваты)	Лекарственное средство было отобрано в шприц, но выделение согласно ВЭЖХ не происходило (без иглы или фильтра)

Краткое описание результатов и обсуждение.

Наблюдения и комментарии относительно получения нефасованных смесей,  
наполнения капсул и последующего исследования

Номер прототипа		Краткое описание результатов и наблюдений
Прототип 2	Стадия 1	Смешение и дегазация легко проходили при комнатной температуре. Состав образовывал неразрывную струю при наполнении, проблема частично разрешалась при использовании функции резкого опускания поддона. Предпочтительный профиль растворения, но самое большое экстрагируемое количество среди пяти прототипов на данной стадии. Быстрое растворение.
	Стадия 2	На данной стадии увеличивали содержание Kelsogel для улучшения возможности экстракции. Состав 60:40 был слишком вязким, чтобы его можно было обрабатывать, поэтому добавляли дополнительное количество Kollisol v (получали 65:35). Обработка оставалась затруднительной из-за вязкости. В неполном скрининге ADF отмечали возможность использования в шприце в горячей воде.

	Стадия 3	Добавляли Gelucire 48/16. Хорошо поддавался обработке при повышенной температуре (40 - 60°C). При экстракции в 40% EtOH фильтрат не образовывался. Минимальная возможность экстракции/использования в шприце в горячей воде. Отсутствие заметной экстракции/возможности использования в шприце в воде в условиях окружающей среды. Предпочтительный профиль растворения.
Прототип 3	Стадия 1	Термопластичный состав. Наполняли с использованием загрузочной воронки и насосного блока при 55°C. Небольшая неразрывная струя, но можно было наполнять без опускания поддона. Медленное растворение. Многообещающие характеристики использования в шприце/экстракции в неполном скрининге ADF во всех условиях
	Стадия 2	Понижали количество Kelcogel, но это не приводило к значительному изменению профиля растворения. Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. Увеличение экстрагируемого количества по сравнению со стадией 1.
	Стадия 3	Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. Более медленное растворение по сравнению со стадиями 1 или 2. Улучшение свойств экстракции по сравнению со стадией 2, но менее предпочтительные результаты по сравнению со стадией 1.
Прототип 6	Стадия 1	Смешение проходило легко. Дегазация была затруднена из-за роста пузырей (связанного с включением поверхностно-активного вещества). Струя очень плохо разрывалась даже при опускании поддона. Растворение составляло <60%. Экстракция в 40% EtOH не происходила. На следующей стадии требовалось уменьшение вязкости и улучшение растворения путем снижения содержания Xantural и/или добавления Miglyol.
	Стадия 2	Для улучшения обработки добавляли Miglyol. Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. Растворимость оставалась низкой. Экстракция в 40% EtOH не происходила.
	Стадия 3	Снижали содержание Xantural и повышали содержание Miglyol. Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. Экстракция в 40% EtOH не происходила. На третьей стадии растворимость улучшалась, но все равно высвобождение составляло только ~80%. Несмотря на то, что этот параметр мог быть еще улучшен путем дополнительного снижения содержания Xantural 75, в неполном
		скрининге ADF количество указанного состава, отбираемого в шприц, было максимальным, при этом введение в шприц/экстракция проходили в воде в условиях окружающей среды. Добавление модификатора, который образует гель или набухает в воде в условиях окружающей среды, может улучшить данный состав.
Прототип 7	Стадия 1	Смешение проходило легко. Дегазация была затруднена из-за роста пузырей (в результате наличия поверхностно-активного вещества). Для разрывания струи требовалось опускание поддона. Растворение проходило только на ~80%. АФИ при экстракции в 40% EtOH не выделялся (n=3). Выделение минимального количества вещества в исследовании возможности использования в шприце/экстракции в воде в условиях окружающей среды, выделение из препаратов в горячей воде было незначительным.
	Стадия 2	Добавляли Miglyol для улучшения растворимости. Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. При экстракции в 40% EtOH выделялось минимальное количество вещества. Улучшение растворения не происходило.
	Стадия 3	Добавляли дополнительное количество Miglyol. Смешение, дегазация и наполнение проходили легко. Растворимость оставалась низкой. При экстракции в 40% EtOH выделялось минимальное количество вещества. Наблюдали небольшое разделение состава. Введение в шприц было невозможно в горячей воде, но в воде в условиях окружающей среды были получены противоречивые данные о возможности использования в шприце, которые могли быть вызваны разделением и неомогенностью.
Прототип 10	Стадия 1	Смешение проходило легко. Получали зернистую текстуру по сравнению с другими составами. Добавляли дополнительное количество Methocel перед наполнением, так как смесь разделялась при отстаивании. Наполняли без опускания поддона, но состав легко захватывал воздух, и его необходимо было вручную нагнетать по направлению к насосу и загрузочной воронке. Вероятно может происходить разделение.
	Стадия 2	Начинали использовать Kolliphor RH40 для предотвращения разделения и улучшения обработки. Готовили смесь плацебо с отношением кукурузное масло:Kolliphor RH40:Methocel (30:40:30), тем не менее, она была слишком вязкой, чтобы ее можно было обрабатывать, поэтому исследовали смесь
		20:50:30. Заменяли Kolliphor EL на Kolliphor RH40 для улучшения обработки. Проводили испытание смеси 20:50:30, но вязкость была слишком высокой, вероятно из-за такой концентрации Methocel. Добавляли дополнительные количества RH40 и Miglyol при получении нефасованной смеси. Растворимость улучшалась. Добавляли дополнительное количество АФИ для сохранения дозы. Может происходить разделение. Растворимость улучшалась по сравнению со стадией 2.
	Стадия 3	Добавляли Aerosil для предотвращения разделения. Обработка смеси 30:40:28:2 была крайне затруднительной, поэтому добавляли дополнительное количество кукурузного масла для улучшения обработки. Значительные изменения профиля растворения отсутствовали, но наполнение шприца было затруднительным, экстрагировалось самое большое количество состава в неполном скрининге ADF. Экстракция в той или иной степени наблюдались во всех условиях.

Пример 3. Сравнение прототипа 2 и таблетки, не препятствующей злоупотреблению.

В данном примере сравнивают препятствующий злоупотреблению состав-прототип 2 и продукт сравнения, 10 мг таблетку декстроамфетамина сульфата производства Vant, и оценивают относительную восприимчивость к обработке или злоупотреблению. Оценивали барьеры, препятствующие измельчению, экстракции и возможности использования в шприце. Испытания проводили на основе способов и протоколов, описанных в приложениях А и В.

Физические барьеры, препятствующие злоупотреблению, включающему измельчение, нарезание

или дробление.

Капсулы прототипа 2 содержали следующие компоненты: 10 мг декстроамфетамина сульфата; 70 мг полоксамера 124; 52,5 мг Gelucire 48/16; и 52,5 мг Kelcogel GCHA, что давало общую массу наполняемых веществ 185 мг. Использовали желатиновую капсулу размера 3.

После измельчения содержимого капсул прототипа 2 наблюдали, что лишь очень небольшое количество материала проходило через верхнее сито (1 мм). Этот результат оставался неизменным и после добавления веществ, улучшающих сыпучесть, таких как тальк и хлорид натрия. Таким образом, было продемонстрировано, что прототип 2 мог препятствовать злоупотреблению путем инсuffляции, которая является известным способом злоупотребления амфетаминами. Для сравнения, частицы измельченной таблетки препарата сравнения собирали на всех слоях сит. Это указывает на потенциал для злоупотребления таблетками препарата сравнения путем инсuffляции.

Проводили дополнительные физические испытания капсул прототипа 2 и таблеток препарата сравнения путем измельчения с 95% этанолом и выпаривания этанола. Как капсулы, так и таблетки имели одинаковые характеристики в указанном испытании, так как полученная смесь в обоих случаях была не похожа на порошок, и, таким образом, оценка инсuffляции не могла быть проведена ни в одном из образцов.

Барьеры, препятствующие злоупотреблению, включающему химическую экстракцию.

Для оценки химической экстракции прототипа 2 и таблетки препарата сравнения использовали различные растворители. Исследование фазы 1 проводили с использованием воды, 8% уксусной кислоты, 0,2% бикарбоната натрия, 95% этанола и газированного безалкогольного напитка. При температуре окружающей среды при использовании 10 мл растворителя более 90% АФИ было обнаружено в образцах через 5 мин как для прототипа 2, так и для таблеток препарата сравнения. Единственным исключением была экстракция в воде, в этом случае фильтрование образцов обоих составов было невозможным.

Также оценивали эффект от использования 10 мл горячей воды. В случае прототипа 2 ни один из образцов не анализировали, так как они не могли быть отфильтрованы. Тем не менее в случае таблеток препарата сравнения экстракция проходила полностью за 5 мин. Это демонстрирует, что прототип 2 не может стать объектом злоупотребления при использовании горячей воды в качестве средства экстракции.

Проводили дополнительную оценку химической экстракции с использованием 10 мл 40% этанола в условиях окружающей среды. Для прототипа 2 во время эксперимента измеренное содержание АФИ в образцах составляло 66-81% (180 мин). Тем не менее, в таблетках препарата сравнения экстракция проходила полностью за 5 мин. Эти результаты показывают, что количество АФИ, экстрагируемого из прототипа 2, меньше количества, экстрагируемого из таблетки препарата сравнения, и экстрагируется в течение более продолжительного периода времени.

Исследования фазы 1.

Барьеры, препятствующие использованию в шприце.

Оценку фазы 1 возможности использования в шприце проводили с использованием игл 26 калибра, которые обычно используются лицами, злоупотребляющими наркотиками. В случае прототипа 2 температура воды не влияла на возможность использования образца в шприце, как в условиях окружающей среды, так и при использовании горячей воды, измеренное количество АФИ было ниже 10%. В таблетках препарата сравнения изменение температуры воды приводило к изменению на 20% измеренного количества АФИ, причем более высокое количество получали при использовании воды в условиях окружающей среды (66%) по сравнению с горячей водой (46%). Это демонстрирует, что прототип 2 был в гораздо меньшей степени доступен для злоупотребления путем инъекции, чем таблетки препарата сравнения.

Исследования фазы 2.

Возможность использования в шприцах с иглами различного калибра после получения препарата в воде.

В исследованиях фазы 2 оценивали влияние игл различного калибра, а также влияние различных фильтрующих материалов (0,2 мкм фильтр, хлопковая вата и сигаретный фильтр). В случае использования воды в условиях окружающей среды и иглы 18 калибра измеренное количество АФИ в образцах прототипа 2 было значительно ниже чем в таблетках препарата сравнения (17% АФИ в образцах прототипа 2 при использовании только иглы и 52% АФИ в образцах таблеток препарата сравнения при использовании только иглы). В целом, эти количества уменьшались при использовании фильтра за исключением фильтрования образцов таблеток препарата сравнения через сигаретный фильтр.

В случае образцов, полученных в горячей воде, количество АФИ, содержащегося в образцах таблеток препарата сравнения и прототипа 2, было схожим при использовании только иглы 18 калибра (52% для таблеток препарата сравнения и 46% для прототипа 2). Фильтрование образцов прототипа 2 через хлопковую вату и сигаретный фильтр приводило к снижению количества АФИ в образцах. Фильтрование образцов таблеток препарата сравнения приводило к снижению содержания АФИ при использовании 0,2 мкм фильтра и хлопковой ваты, но сигаретный фильтр по-прежнему не оказывал никакого эффекта.

Уровень выделения АФИ в воде в условиях окружающей среды и горячей воде был сравнимым для образцов 2 и таблеток препарата сравнения при отборе через иглу 20 калибра. Образцы прототипа 2

фильтровали только через хлопковую вату, при этом выделяемое количество АФИ снижалось. Фильтрация образцов сравнения через 0,2 мкм фильтр и хлопковую вату приводило к снижению выделяемого количества АФИ. Тем не менее, как и ранее, выделяемое количество АФИ не снижалось после фильтрации образцов таблеток препарата сравнения через сигаретные фильтры.

Уровень выделения АФИ в образцах, полученных в воде в условиях окружающей среды и отбираемых с использованием иглы 23 калибра, в образцах таблеток препарата сравнения был выше, чем в образцах прототипа 2. Образцы фильтровали только для таблеток препарата сравнения. Снижение выделяемого количества АФИ наблюдали для всех используемых фильтров (0,2 мкм фильтр, хлопковая вата и сигаретный фильтр), где самое большое снижение наблюдали при использовании хлопковой ваты. В образцах, полученных в горячей воде, в целом, наблюдались тенденции, схожие с образцами, полученными в воде в условиях окружающей среды. Тем не менее на стадии фильтрации образцов таблеток препарата сравнения самое большое снижение выделяемого количества наблюдали при использовании 0,2 мкм фильтра.

Следует отметить, что использование игл с большим диаметром отверстия, таких как иглы 18, 20 и 23 калибра, маловероятно в случаях злоупотребления, так как они имеют значительно более высокий диаметр, и предпочтительно используются иглы 26 калибра, так как они являются более узкими и подходят для инъекции в вену, а также легко доступны в рамках программ обмена игл. Кроме того, использование фильтров только снижает количество амфетамина, доступного для злоупотребления, но не "очищает" раствор для инъекции. Во всех случаях выделяемое количество АФИ в прототипе 2 было значительно ниже по сравнению с препаратами сравнения, это демонстрирует, что злоупотребление путем инъекции будет более затруднительным, и выход лекарственного средства будет ниже чем в таблетках препарата сравнения.

Тепловая обработка - температура плавления.

Нагревали измельченные капсулы прототипа 2 или таблетки препарата сравнения, и если содержимое плавилось, то оценивали возможность отбора смеси в шприц через иглы различного калибра. Таблетки препарата сравнения нагревали до 200°C, изменения в порошке не происходили.

После нагревания содержимое прототипа 2 плавилось, и его исследовали с использованием игл различного калибра. Было отмечено, что при удалении лекарственного продукта из источника нагревания и введения в шприц, он затвердевал. Исследовали иглы 18 калибра и 26 калибра, и в обоих случаях расплавленный состав прототипа 2 начинал отбираться в иглу, но не достигал шприца в результате затвердения.

Несмотря на то, что состав прототипа 2 плавился, он с низкой вероятностью может быть доступен для злоупотребления, так как он затвердевает при отборе через иглу и, таким образом, не подходит для инъекции.

Возможность использования в шприце после получения образца в воде и многократного фильтрации.

После измельчения капсул прототипа 2 или таблеток препарата сравнения и исследования возможности использования в шприце и повторного фильтрации через сигаретный фильтр ни один из образцов прототипа 2 не рассматривали как подходящий для анализа. Анализ таблеток препарата сравнения был проведен, выделяемое количество составляло 38%.

Как и ранее, было продемонстрировано, что прототип 2 не доступен для злоупотребления, включающего отбор в шприц через фильтры, из-за того, что во время каждого прохождения через фильтр его объем снижается. В противоположность этому, некоторое количество АФИ оставалось доступным после проведения того же способа с использованием таблеток препарата сравнения.

Возможность использования в шприцах с иглами различного калибра после получения в воде в условиях окружающей среды и горячей воде

Сравнивали возможность использования в шприце образцов прототипа 2 и таблеток препарата сравнения после получения в 5 мл воды в условиях окружающей среды и горячей воды. Для всех исследуемых калибров игл выделяемое количество АФИ в образцах таблеток препарата сравнения было выше чем в образцах прототипа 2.

Для часто используемых игл 26 калибра было продемонстрировано, что прототип 2 в значительно меньшей степени доступен для злоупотребления путем инъекции из-за низкого выхода лекарственного средства и сложности отбора состава в шприц. Для таблеток препарата сравнения выход лекарственного средства был выше, и данные для иглы 26 калибра были сравнимыми с иглами большего диаметра, в которых использовали прототип 2 в воде в условиях окружающей среды.

Экстракция в небольших объемах 0,2% раствора бикарбоната натрия.

Оценивали экстракцию АФИ после измельчения капсул прототипа 2 и таблеток препарата сравнения с использованием 5 и 2 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды и после нагревания.

При использовании 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды выделяемое количество в образцах таблеток препарата сравнения было выше, чем в образцах прототипа 2. Образцы прототипа 2, полученные с использованием 2 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды, не под-

ходили для анализа.

Экстракция образцов таблеток препарата сравнения в горячем 0,2% бикарбонате натрия проходила полностью. Образцы прототипа 2 не подходили для анализа.

Полученные результаты демонстрируют сложность экстракции лекарственного средства из прототипа 2, в результате чего этот способ не подходит для злоупотребления. В то же время, таблетки препарата сравнения легко экстрагировались в обоих исследуемых объемах бикарбоната натрия независимо от температуры.

Исследование экстракции этанолом.

Образцы прототипа 2 и таблеток препарата сравнения измельчали совместно с 10 мл 95% этанола. Нагревали полученную смесь для выпаривания этанола и исследовали полученный остаток. В случае обоих составов образцы не были похожи на порошок, и физическое исследование для оценки возможности инсуффляции не могло быть проведено.

Это демонстрирует, что прототип 2 не может быть превращен в порошковую форму. Это может предотвращать злоупотребление путем инсуффляции.

Физические барьеры, препятствующие злоупотреблению, включающему измельчение, нарезание или дробление.

Распространенным способом неправильного использования пероральных фармацевтических средств является злоупотребление путем вдыхания: где лицо, злоупотребляющее наркотиками, вдыхает порошковую лекарственную форму (инсуффляция).

Исследования фазы I. Установленное требование для предварительной термической обработки.

Удаляли оболочку с цельной лекарственной формы и помещали содержимое капсулы в кофемолку и измельчали в течение 5 мин. Измельчали полученный продукт до частиц размером более 1 мм. Таким образом, во всех последующих анализах проводили предварительную термическую обработку замораживанием капсул на 24 ч перед использованием.

Измельчение в кофемолке.

Удаляли оболочки пяти цельных лекарственных форм (которые были заморожены в течение 24 ч) и переносили содержимое капсул в пробирку и взвешивали. Помещали содержимое капсул в кофемолку и измельчали в течение 1 мин (следует отметить, что таблетки препарата сравнения могли быть измельчены дополнительно, тем не менее, для обоснованного сравнения их измельчали в течение того же периода времени, что и капсулы прототипа 2). Взвешивали кофемолку, содержащую капсулы, а затем переносили содержимое на 1 мм сито, размещенное в верхней части просеивающей установки. Повторно взвешивали кофемолку для определения количества содержимого капсул, перенесенного в просеивающую установку. Определяли распределение частиц по размерам с использованием сит с размером пор 1, 0,5, 0,25 и 0,106 мм.

Анализировали количество АФИ, задерживаемого каждым ситом, путем ВЭЖХ для определения возможного разделения АФИ/вспомогательного вещества во время физической обработки.

Таблица 55

Физическое исследование образца 1 состава прототипа 2

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,27126	217,48313	788,13	99,12
0,5 мм	208,12782	208,12711	0,71	0,09
0,25 мм	201,92086	201,91843	2,43	0,31
0,106 мм	197,23675	197,23555	1,20	0,15
поддон	128,63762	128,63500	2,62	0,33

Таблица 56

Физическое исследование образца 2 состава прототипа 2

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,39539	217,56326	832,13	100
0,5 мм	209,33688	209,33735	-0,47	н/д
0,25 мм	200,84730	200,85005	-2,75	н/д
0,106 мм	197,29304	197,29672	-3,68	н/д
поддон	128,07354	128,07638	-2,84	н/д

Таблица 57

Физическое исследование образца 1 таблетки препарата сравнения

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделенного вещества	Анализ ВЭЖХ, % АФИ
1 мм	217,98044	217,48976	490,68	35,79	96,8
0,5 мм	208,36158	208,13418	227,40	16,59	92,8
0,25 мм	202,15150	201,92550	226,00	16,49	68,2
0,106 мм	197,46574	197,24249	223,25	16,29	60,6
поддон	128,83609	128,63267	203,42	14,84	94,6

Таблица 58

Физическое исследование образца таблетки препарата сравнения 2

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества	Размер сита
1 мм	218,11425	217,55891	555,34	43,19	95,3
0,5 мм	209,51810	209,33242	185,68	14,44	87,8
0,25 мм	201,04832	200,84843	199,89	15,55	65,1
0,106 мм	197,50918	197,29753	211,65	16,46	61,0
поддон	128,20872	128,07554	133,18	10,36	83,6

В случае прототипа 2 измельченное содержимое капсул слипалось и удерживалось на 1 мм сите (см. фиг. 9В). Таким образом, анализ ВЭЖХ не проводили.

В случае таблеток препарата сравнения в обоих образцах самое большое количество материала удерживалось на 1 мм сите, количества на остальных ситах вплоть до 0,106 мм были схожими, и уменьшалось количество на поддоне (см. фиг. 10). Это могло быть связано с тем, что таблетки препарата сравнения измельчали в течение того же периода времени, что и капсулы прототипа 2, при этом более мелко-дисперсный порошок мог быть получен при увеличении продолжительности измельчения. Тем не менее было решено, что продолжительность измельчения обоих составов должна быть одинаковой, чтобы оценка была более обоснованной.

Порошок препарата сравнения из каждого сита переносили в 50 мл мерную колбу и доводили до нужного объема разбавителем согласно описанию протокола. Проводили анализ ВЭЖХ растворов из мерных колб после фильтрования через 0,45 мкм фильтр. Количество содержащегося АФИ снижалось по мере уменьшения размера сита, но в поддоне наблюдали его незначительное увеличение.

Исследования фазы II.

Проводили исследования фазы II с использованием всех составов прототипов.

Измельчение совместно с усилителями сыпучести (агентами, улучшающими сыпучесть).

Удаляли оболочки пяти цельных лекарственных форм (которые были заморожены в течение 24 ч). Помещали содержимое капсул в ступку и добавляли 0,2 г агента, улучшающими сыпучесть, затем сразу же измельчали в течение 5 мин. Определяли распределение частиц по размерам с использованием 1, 0,5, 0,25 и 0,106 мм сит, как и в фазе I.

Таблица 59

Физическое исследование образца 1 состава прототипа 2 с использованием талька в качестве агента, улучшающего сыпучесть

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,49497	217,49147	1003,50	99,29
0,5 мм	208,12175	208,11952	2,23	0,22
0,25 мм	201,91328	201,91279	0,49	0,05
0,106 мм	197,24210	197,25852	-16,42	н/д
поддон	128,63586	128,63140	4,46	0,44

Таблица 60

Физическое исследование образца 2 состава прототипа 2  
с использованием талька в качестве агента, улучшающего сыпучесть

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,62971	217,54824	1081,47	100
0,5 мм	209,32293	209,32447	-1,54	н/д
0,25 мм	200,83707	200,83836	-1,29	н/д
0,106 мм	197,28371	197,28656	-2,85	н/д
поддон	128,07159	128,07228	-0,69	н/д

В случае прототипа 2 после измельчения совместно с тальком оба образца превращались в липкую беловатую пасту (см. фиг. 11А). Согласно данным визуального изучения и взвешивания сит содержимое капсул задерживалось на 1 мм сите (см. фиг. 11В). Данные о массе выделенного вещества для 0,5 мм, 0,25 мм сита и поддона просеивающей установки могут быть связаны с погрешностью весов, так как на указанных ситах содержимое капсул отсутствовало. Так как содержимое капсул не проходило через 1 мм сито, то анализ ВЭЖХ не проводили.

Таблица 61

Физическое исследование образца 1 состава прототипа 2  
с использованием хлорида натрия в качестве агента, улучшающего сыпучесть

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,49926	217,47733	1021,93	99,55
0,5 мм	208,12390	208,12197	1,93	0,19
0,25 мм	201,91493	201,91461	0,32	0,03
0,106 мм	197,23175	197,23029	1,46	0,14
поддон	128,63717	128,63624	0,93	0,09

Таблица 62

Физическое исследование образца 2 состава прототипа 2  
с использованием хлорида натрия в качестве агента, улучшающего сыпучесть

Размер сита	Масса после (г)	Масса до (г)	Масса удерживаемого вещества (мг)	% выделения вещества
1 мм	218,59888	217,55217	1046,7100	100
0,5 мм	209,32548	209,32748	-2,0000	н/д
0,25 мм	200,83530	200,83860	-3,3000	н/д
0,106 мм	197,28289	197,28752	-4,6300	н/д
поддон	128,07198	128,07338	-1,4000	н/д

В случае прототипа 2 после измельчения совместно с хлоридом натрия оба образца превращались в липкую беловатую пасту (см. фиг. 12А). Согласно данным визуального изучения и взвешивания сит содержимое капсул задерживалось на 1 мм сите (см. фиг. 12В). Данные о массе выделенного вещества для 0,5, 0,25 мм сит и поддона в просеивающей установке могут быть связаны с погрешностью весов, так как содержимое капсул на указанных ситах не наблюдали. Так как содержимое капсул не проходило через 1 мм сито, то анализ ВЭЖХ не проводили.

Барьеры, препятствующие злоупотреблению, включающему химическую экстракцию.

Другим распространенным способом злоупотребления является инъекция или прием внутрь. Лицо, злоупотребляющее наркотиками, измельчает лекарственную форму до частиц и экстрагирует или плавит содержимое лекарственной формы в нагретом растворителе, затем проглатывает жидкость или вводит ее путем инъекции.

Проводили исследования фазы I с использованием растворителей 1 группы, а исследования фазы II проводили с использованием растворителей 2 группы:

растворители 1 группы: вода, уксусная кислота (8%), 0,2% бикарбонат натрия, этанол (95%), негазированный безалкогольный напиток (кола, кислый рН);

растворители 2 группы: минеральные растворители (уайт-спирит), этанол (40%), изопропиловый спирт, метанол, ацетон, 0,1н. HCl, 0,1н. NaOH.

Исследования фазы I.

Экстракция в небольших объемах растворителей 1 группы в условиях окружающей среды.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл растворителя 1

группы в течение 5 мин или до гомогенности. Переносили полученную суспензию в сцинтилляционную пробирку, закрывали Parafilm и встряхивали на водяной бане при температуре окружающей среды. Отбирали образцы через 5, 15, 60 и 180 мин и фильтровали через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляли до нужного объема с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Отфильтрованные образцы анализировали путем ВЭЖХ для количественной оценки содержания АФИ.

На фиг. 13 и 14 показаны фотографии экстракции прототипа 2 и препарата сравнения в растворителях 1 группы.

Таблица 63

Сравнение экстракции прототипа 2 в растворителях (среднее n=3)

Образец	Среднее измеренное количество, %				
	Вода	Уксусная кислота (8%)	0,2% бикарбонат натрия	Этанол (95%)	Газированный безалкогольный напиток
5 мин	ФИЛЬТРОВАНИЕ НЕВОЗМОЖНО	97	93	113	105
15 мин		106	92	108	96
60 мин		105	106	109	102
180 мин		104	95	109	98

Таблица 64

Сравнение экстракции таблеток препарата сравнения в растворителях (среднее n=3)

Образец	Среднее измеренное количество, %				
	Вода	Уксусная кислота (8%)	0,2% бикарбонат натрия	Этанол (95%)	Газированный безалкогольный напиток
5 минут	ФИЛЬТРОВАНИЕ НЕВОЗМОЖНО	100	102	102	99
15 минут		102	105	93	98
60 минут		101	102	94	101
180 минут		101	103	104	103

Примечание. Количества в % вычисляли с учетом предполагаемой дозы в 10 мг.

Экстракция в меньших объемах горячей воды.

В данной части протокола анализировали только горячую воду с учетом характеристик экстракции других прототипов в уксусной кислоте, 0,2% бикарбонате натрия, газированном безалкогольном напитке и 95% этаноле в условиях окружающей среды.

Предварительно нагревали воду до предполагаемой температуры экстракции 90°C, как указано в протоколе.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл горячей воды в течение 5 мин до гомогенности. Переносили полученную суспензию в сцинтилляционную пробирку, закрывали Parafilm и встряхивали на водяной бане при 90°C. Отбирали образцы через 5, 15, 60 и 180 мин и фильтровали, если это было возможно, через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляли до нужного объема с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Анализировали отфильтрованные образцы путем ВЭЖХ для количественной оценки содержания АФИ. На фиг. 15 и 16 показаны фотографии экстракции препарата сравнения и прототипа 2 в горячем растворителе.

Таблица 65

Сравнение экстракции в горячей воде (среднее n=3)

Образец	Среднее измеренное количество, %	
	Прототип 2	Препарат сравнения
5 минут	ФИЛЬТРОВАНИЕ НЕВОЗМОЖНО	103
15 минут		104
60 минут		103
180 минут		106

Исследования фазы II.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл 40% этанола в течение 5 мин до гомогенности. Переносили полученную суспензию в сцинтилляционную пробирку, закрывали Parafilm и встряхивали на водяной бане при температуре окружающей среды. Отбирали образцы через 5, 15, 60 и 180 мин и фильтровали через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляли до нужного объема с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Анализировали отфильтрованные образцы путем ВЭЖХ для количественной оценки содержания АФИ. На фиг. 17 показаны фотографии экстракции препарата сравнения и прототипа 2 в этаноле в условиях окружающей среды.

Таблица 66  
Сравнение экстракции препарата сравнения и прототипа 2 в 40% этаноле (среднее n=3)

Образец	Среднее измеренное количество, %	
	Прототип 2	Препарат сравнения
5 минут	73	104
15 минут	66	102
60 минут	81	104
180 минут	79	101

Барьеры, препятствующие использованию в шприце.

Исследования фазы I.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин до гомогенности. Отбирали раствор в шприц через иглу 26 калибра и отмечали примерное количество отобранной жидкости. В тех случаях, когда отбирали 1 мл или более, и образец был достаточно текучим, чтобы он мог быть вытеснен через иглу, содержимое шприца вводили в мерные колбы подходящего объема и готовили пробы для анализа ВЭЖХ с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Образцы, которые удовлетворяли критериям исследования при комнатной температуре (выход <5%), исследовали повторно с использованием воды, нагретой до 90-95°C. На фиг. 18 и 19 показаны фотографии использования препарата сравнения и прототипа 2 в шприце с иглой 26 калибра в воде в условиях окружающей среды и в горячей воде, соответственно.

Таблица 67  
Возможность использования в шприце с иглой 26 калибра в воде в условиях окружающей среды и анализ отобранных в шприц образцов

Состав	Образец	Объем, собранный/отобранный в шприц (мл)	Измеренная концентрация, %	Средняя измеренная концентрация, %
Прототип 2	1	1,0	7,4	4
	2	1,0	5,2	
	3	<0,5 мл	4,9	
Препарат сравнения	1	6,0	61,6	66
	2	6,0	62,0	
	3	7,0	73,4	

Таблица 68

Возможность использования в шприце с иглой 26 калибра в горячей воде и анализ отобранных в шприц образцов

Состав	Образец	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	Измеренная концентрация, %	Средняя измеренная концентрация, %
Прототип 2	1	1,0	9,2	7
	2	1,0	7,2	
	3	1,0	5,1	
Препарат сравнения	1	4,5	46,8	46
	2	5,0	54,1	
	3	3,5	36,9	

Исследования фазы II.

Проводили исследования фазы II с использованием всех составов прототипов.

Возможность использования в шприце с иглами различного калибра после подготовки образца в воде.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение 5 мин или до гомогенности. Отбирали раствор в шприц через иглу 18 калибра и отмечали примерное количество отобранной жидкости. В тех случаях, когда отбирали 1 мл или более и образец был достаточно текучим, чтобы он мог быть вытеснен через иглу, содержимое шприца вводили в мерные колбы подходящего объема и готовили пробы для анализа ВЭЖХ с использо-

ванием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Описанный выше способ повторяли и пытались отобрать раствор через 0,2 мкм фильтр, тампон из хлопковой ваты и сигаретный фильтр. Для каждого используемого фильтра готовили свежий образец.

Описанный выше эксперимент повторяли с использованием более узких игл для тех образцов, которые были отобраны в шприц с иглой 18 калибра, и исследовали иглы 20 и 23 калибра, если выделяемое количество АФИ превышало 5% выделяемой дозы.

Образцы, которые удовлетворяли критериям исследования при комнатной температуре (выход <5%), исследовали повторно с использованием воды, нагретой до 90-95°C.

На фиг. 20 и 21 показаны фотографии использования препарата сравнения и прототипа 2, соответственно, в шприце с иглой 18 калибра в воде в условиях окружающей среды с использованием различных фильтров или без них. На фиг. 22 и 23 показаны фотографии использования препарата сравнения и прототипа 2, соответственно, в шприце с иглой 18 калибра в горячей воде с использованием различных фильтров или без них. На фиг. 24 показаны фотографии использования препарата сравнения в шприце с иглой 20 калибра в воде в условиях окружающей среды с использованием фильтра или без него. На фиг. 25 показаны фотографии использования препарата сравнения и прототипа 2 в шприце с иглой 20 калибра в горячей воде. На фиг. 26 показаны фотографии использования препарата сравнения в шприце с иглой 23 калибра в воде в условиях окружающей среды с использованием фильтра или без него. На фиг. 27 показаны фотографии использования препарата сравнения в шприце с иглой 23 калибра в шприце в горячей воде с использованием фильтра или без него.

Таблица 69

Использование в шприце с иглой 18 калибра в воде в условиях окружающей среды и анализ отобранных в шприц образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 18 калибра	5,0	57,1	1,0	9,0
2 игла 18 калибра	5,0	48,5	1,5	21,6
3 игла 18 калибра	5,0	50,8	5,0	21,2
Среднее		52		17
1 фильтр 0,2 мкм	2,0	23,6	<1,0*	0,1
2 фильтр 0,2 мкм	2,0	25,5	<1,01*	1,2
3 фильтр 0,2 мкм	1,5	16,8	<1,01*	0,6
Среднее		22		1
1 хлопковая вата	2,5	24,5	1,0	9,7
2 хлопковая вата	4,0	12,8	<1,0*	7,8
3 хлопковая вата	1,0	42,5	1,75	12,0
Среднее		27		10
1 сигаретный фильтр	5,0	53,6	5,0	4,6
2 сигаретный фильтр	5,0	40,2	5,0	6,1
3 сигаретный фильтр	5,0	52,7	1,0	5,0
Среднее		49		5

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

Таблица 70

Использование в шприце с иглой 18 калибра в горячей воде и анализ отобранных в шприц образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 18 калибра	5,0	56,7	4,0	43,8
2 игла 18 калибра	5,0	50,6	4,0	52,1
3 игла 18 калибра	5,0	48,3	4,0	41,4
Среднее		52		46
1 фильтр 0,2 мкм	2,0	23,5	<1,0*	1,3
2 фильтр 0,2 мкм	2,5	25,4	<1,0*	1,6
3 фильтр 0,2 мкм	2,0	16,7	<1,0*	0,2
Среднее		22		1
1 хлопковая вата	<1,0*	24,3	5,0	13,9
2 хлопковая вата	2,0	42,3	5,0	3,7
3 хлопковая вата	<1,0*	12,8	5,0	6,0
Среднее		26		8
1 сигаретный фильтр	4,0	53,3	5,0	11,7
2 сигаретный фильтр	5,0	40,0	5,0	10,3
3 сигаретный фильтр	5,0	52,3	5,0	12,9
Среднее		49		12

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

Таблица 71

Использование в шприце с иглой 20 калибра в воде в условиях окружающей среды и анализ отобранных образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, отобранный/набранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, отобранный/набранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 20 калибра	4,0	49,1	5,0	44,3
2 игла 20 калибра	5,0	49,3	5,0	49,9
3 игла 20 калибра	5,0	53,0	5,0	48,3
Среднее		50		48
1 фильтр 0,2 мкм	1,0	12,3		
2 фильтр 0,2 мкм	1,0	16,8		
3 фильтр 0,2 мкм	2,0	24,1		
Среднее		18		
1 хлопковая вата	2,0	20,3	1,0	10,6
2 хлопковая вата	2,5	26,9	2,0	19,7
3 хлопковая вата	4,0	47,8	1,0	5,9
Среднее		32		12
1 сигаретный фильтр	5,0	51,4		
2 сигаретный фильтр	5,0	51,8		
3 сигаретный фильтр	5,0	54,7		
Среднее		53		

Примечание: 0,2 мкм и сигаретные фильтры не использовали для прототипа 2 после исследования иглы 18 калибра.

Таблица 72

Использование в шприце с иглой 20 калибра в горячей воде и анализ отобранных в шприц образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 20 калибра	4,0	50,6	5,0	47,8
2 игла 20 калибра	5,0	52,1	5,0	52,8
3 игла 20 калибра	5,0	53,5	5,0	52,7
Среднее		52		52
1 фильтр 0,2 мкм	1,0	10,5		
2 фильтр 0,2 мкм	1,0	11,0		
3 фильтр 0,2 мкм	1,0	11,9		
Среднее		11		
1 хлопковая вата	<1,0*	4,1	<1,0*	3,2
2 хлопковая вата	<1,0*	9,4	1,0	5,9
3 хлопковая вата	1,5	17,3	<1,0*	2,4
Среднее		10		4
1 сигаретный фильтр	5,0	42,6		
2 сигаретный фильтр	5,0	51,4		
3 сигаретный фильтр	5,0	51,6		
Среднее		49		

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

Примечание: 0,2 мкм и сигаретные фильтры не использовали для образцов прототипа 2 после исследования иглы 18 калибра.

Таблица 73

Использование в шприце с иглой 23 калибра в воде в условиях окружающей среды и анализ отобранных в шприц образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 23 калибра	7,0	73,6	1,5	15,6
2 игла 23 калибра	4,0	43,1	4,0	37,4
3 игла 23 калибра	10,0	95,8	4,0	44,4
Среднее		71		32
1 фильтр 0,2 мкм	1,5	19,3		
2 фильтр 0,2 мкм	2,0	21,7		
3 фильтр 0,2 мкм	2,0	20,1		
Среднее		20		
1 хлопковая вата	<1,0*	6,2		
2 хлопковая вата	<1,0*	6,5		

3 хлопковая вата	<1,0*	3,5		
Среднее		5		
1 сигаретный фильтр	6,0	62,9		
2 сигаретный фильтр	5,0	53,6		
3 сигаретный фильтр	5,0	50,7		
Среднее		56		

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

Примечание: 0,2 мкм и сигаретные фильтры не использовали после исследования игл 18 калибра, а хлопковую вату - после исследования игл 20 калибра.

Таблица 74

Использование в шприце с иглой 23 калибра в горячей воде и анализ отобранных в шприц образцов

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, набранный/отобранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 23 калибра	5	61,8	3,5	46,5
2 игла 23 калибра	5	64,8	4	40,4
3 игла 23 калибра	5	58,0	5	49,3
Среднее		62		45
1 фильтр 0,2 мкм	1,5	23,4		
2 фильтр 0,2 мкм	2,5	31,1		
3 фильтр 0,2 мкм	1,5	17,7		
Среднее		24		
1 хлопковая вата	5	54,8		
2 хлопковая вата	2	22,7		
3 хлопковая вата	4,5	50,7		
Среднее		43		
1 сигаретный фильтр	5	60,9		
2 сигаретный фильтр	3,5	34,4		
3 сигаретный фильтр	5	57,4		
Среднее		51		

Примечание: 0,2 мкм и сигаретные фильтры не использовали после исследования игл 18 калибра, а хлопковую вату - после исследования игл 20 калибра.

Тепловая обработка - температура плавления.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе. Помещали измельченное содержимое капсул на предметное стекло и нагревали на плитке до плавления. Отмечали температуру плавления. Дополнительно изучали все смеси, которые могли быть отобраны в шприц через иглу 18, 20, 26 или 28 калибра. Предварительно взвешивали шприц, а затем взвешивали повторно после отбора смеси для измерения относительного количества вещества, поступающего в шприц.

Таблица 75

Масса лекарственного продукта, прототипа 2, после плавления и отбора через иглу 18 калибра

Название образца	Масса пустого шприца и иглы (г)	Масса шприца и иглы после испытания (г)	Количество лекарственного продукта (г)	Количество лекарственного продукта, %
прототип 2-1	4,94598	4,95980	0,01382	7,5
прототип 2-2	4,94609	4,97653	0,03044	16,5

Таблица 76

Масса лекарственного продукта, прототипа 2, после плавления и вытеснения через иглу 18 калибра

Название образца	Масса пустого шприца и иглы (г)	Масса шприца и иглы после испытания (г)	Количество лекарственного продукта (г)	Количество лекарственного продукта, %
прототип 2-1	4,95833	4,98309	0,02476	13,4
прототип 2-2	4,96619	4,98547	0,01928	10,4

Таблица 77

Масса лекарственного продукта, прототипа 2, после плавления и отбора через иглу 26 калибра

Название образца	Масса пустого шприца (г)	Масса шприца после испытания (г)	Количество лекарственного продукта (г)	Количество лекарственного продукта, %
прототип 2-1	4,95962	4,95964	0,00002	0,0
прототип 2-2	4,97193	4,97327	0,00134	0,7

Примечание. Количество лекарственного продукта в % вычисляли следующим образом: (Количество лекарственного продукта/наполняемая масса (185 мг))×100.

Температура плавления прототипа 2 составляла 70°C в обоих исследуемых образцах.

После плавления лекарственный продукт в обоих образцах прототипа 2 отбирали через иглу 18 калибра. Лекарственный продукт затвердевал после удаления из источника нагревания и отбора через иглу. Продукт не попадал в шприц.

Во время испытания вытеснения прототипа 2 в игле присутствовало только небольшое количество вещества, и оно не попадало в шприц. В обоих препаратах лекарственный продукт затвердевал внутри иглы, и вытеснение не происходило при приложении давления.

Образцы прототипа 2 пытались отобрать через иглу 26 калибра, тем не менее лекарственный продукт не достигал иглы или шприца.

В случае таблеток препарата сравнения порошок нагревали до 200°C, и он не плавился с образованием жидкости, которая могла быть отобрана в шприц.

Возможность использования в шприце после подготовки в воде и многократного фильтрования

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин до гомогенности. Отбирали раствор в шприц через иглу 18 калибра. В ступку помещали сигаретный фильтр и оставляли его для абсорбции оставшейся жидкости. В сигаретный фильтр вводили иглу для переноса любой поглощенной жидкости. В тех случаях, когда отбирали 1 мл образца или более, и он был достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу, содержимое шприца вводили в сосуд подходящего размера. Процесс фильтрования повторяли еще два раза или до тех пор, пока жидкость не становилась прозрачной. Если образовывался прозрачный раствор, то его вводили в мерные колбы подходящего размера и готовили образец для анализа ВЭЖХ с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя. Если прозрачный раствор не образовывался, то образец не анализировали.

Таблица 78

Возможность использования в шприце после подготовки в воде и многократного фильтрования

Название образца	% выделения препарата сравнения	% выделения прототипа 2
Образец 1	32,7	Не анализировали
Образец 2	36,1	Не анализировали
Образец 3	39,8	Не анализировали
Среднее	36	-

Подготовка образцов 1 и 2 прототипа 2: отбирали 5 мл в шприц с использованием первого фильтра, полученный раствор был мутным. Отбирали 0,5 мл в шприц с использованием второго фильтра, раствор был мутным, и поэтому его не исследовали.

Подготовка образца 3 прототипа 2: отбирали 3 мл в шприц с использованием первого фильтра, полученный раствор был мутным. Отбирали 1,5 мл в шприц с использованием второго фильтра, раствор был мутным, и поэтому его не исследовали.

Подготовка образца 1 препарата сравнения: отбирали 5 мл в шприц с использованием первого фильтра, полученный раствор был мутным. Отбирали 4,5 мл в шприц с использованием второго фильтра, раствор был мутным. Отбирали 4 мл в шприц с использованием третьего фильтра, раствор был мутным. Учитывая выделенный объем, анализировали образец путем ВЭЖХ.

Подготовка образца 2 препарата сравнения: отбирали 4 мл в шприц с использованием первого фильтра, полученный раствор был мутным. Отбирали 3 мл в шприц с использованием второго фильтра, раствор был мутным. Отбирали 3 мл в шприц с использованием третьего наполнителя, раствор был мутным. Учитывая выделенный объем, анализировали образец путем ВЭЖХ.

Подготовка образца 3 препарата сравнения: отбирали 4 мл в шприц с использованием первого фильтра, полученный раствор был мутным. Отбирали 3,5 мл в шприц с использованием второго фильтра, раствор был мутным. Отбирали 3 мл в шприц с использованием третьего наполнителя, раствор был мутным. Учитывая выделенный объем, анализировали образец путем ВЭЖХ.

Исследование возможности использования в шприце (только прототип 2 и препарат сравнения).

Подробное описание способа, используемого для исследования возможности использования в шприце и химической экстракции, см. приложение В.

Разрушали капсулу для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 5 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин до гомогенности. Исследовали смесь для определения того, являлась ли она достаточно текучей, чтобы ее можно было отобрать в шприц Луер-Лок через иглу 26 калибра. Плунжер шприца отводили на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 с или до уравнивания давления в шприце. Если в шприц отбирали примерно 1 мл образца или более, и образец был достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то содержимое шприца вводили в мерную колбу подходящего размера и готовили для анализа ВЭЖХ с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Описанный выше способ повторяли с использованием игл меньшего калибра (18, 20 и 23 калибра) и воды, нагретой до 90-95°C.

Таблица 79

Возможность использования в шприце в воде  
в условиях окружающей среды (5 мл)

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, отобранный/ набранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, отобранный/ набранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 18 калибра	4,0	90,4	2,0	44,5
2 игла 18 калибра	4,5	88,3	2,5	50,9
3 игла 18 калибра	4,5	92,2	2,5	47,4
Среднее		90		48
1 игла 20 калибра	1,5	48,6	1,0	18,1
2 игла 20 калибра	1,5	59,4	1,0	27,1
3 игла 20 калибра	1,5	66,9	1,0	26,7
Среднее		58		24
1 игла 23 калибра	1,5	48,7	1,0	17,1
2 игла 23 калибра	1,5	39,0	1,0	1,2
3 игла 23 калибра	3,0	65,2	<1,0*	19,0
Среднее		51		12
1 игла 26 калибра	2,0	37,0	<1,0*	0,5
2 игла 26 калибра	1,5	0**	<1,0*	3,0
3 игла 26 калибра	1,0	21,6	<1,0*	1,1
Среднее		20		2

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

\*\*Примечание. Отбирали 1,5 мл, но они не вытеснялись из шприца.

Наблюдения.

Таблетки препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды с использованием иглы 18 калибра: Все три препарата легко отбирались в шприц и легко вытеснялись из него.

Таблетки препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды с использованием иглы 20 калибра: Все три препарата легко отбирались в шприц, но тяжело вытеснялись из него.

Таблетки препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды с использованием иглы 23 калибра: Все три препарата легко отбирались в шприц, но тяжело вытеснялись из него.

Таблетки препарата сравнения в воде в условиях окружающей среды с использованием иглы 26 калибра, препараты образцов 1 и 3 тяжело отбирались в шприц и тяжело вытеснялись из него. Препарат образца 2 не вытеснялся из шприца.

На фиг. 28 показаны фотографии использования прототипа 2 в шприце в воде в условиях окру-

жающей среды с использованием игл разного калибра. На фиг. 29 и 30 показаны фотографии использования в шприце препарата сравнения и прототипа 2, соответственно, в горячей воде с использованием игл разного калибра.

Таблица 80  
Возможность использования в шприце в горячей воде (5 мл)

Название образца	Препарат сравнения		Прототип 2	
	Объем, отобранный/ набранный в шприц (мл)	% выделения	Объем, отобранный/ набранный в шприц (мл)	% выделения
1 игла 18 калибра	4,0	81,9	<1,0*	2,9
2 игла 18 калибра	4,0	84,9	<1,0*	17,4
3 игла 18 калибра	4,0	91,0	1,5	24,2
Среднее		86		15
1 игла 20 калибра	4,0	87,2	1,0	21,8
2 игла 20 калибра	4,0	87,5	<1,0*	5,5
3 игла 20 калибра	4,0	94,9	1,0	26,2
Среднее		90		18
1 игла 23 калибра	4,0	86,1	<1,0*	0,5
2 игла 23 калибра	4,0**	0	<1,0*	2,3
3 игла 23 калибра	4,0	93,6	<1,0*	5,8
Среднее		60		3
1 игла 26 калибра	4,0	87,6	<1,0*	2,1
2 игла 26 калибра	3,0	64,5	<1,0*	4,3
3 игла 26 калибра	0,0	0	<1,0*	2,1
Среднее		50,7		3

\*Согласно протоколу исследование образцов <1 мл не требовалось, тем не менее их анализировали по запросу группы, разрабатывающей состав, только в информационных целях, и результаты приведены в настоящем документе исключительно для информации.

\*\*Примечание. Отбирали 4 мл, но они не вытеснялись из шприца.

Злоупотребление, включающее химическую экстракцию (только прототип 2 и препарат сравнения).

Подробное описание способа, используемого для исследования химической экстракции, см. приложение В.

Экстракция в небольших объемах 0,2% раствора бикарбоната натрия в условиях окружающей среды (каждый образец в трех повторностях)

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 5 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия в течение 5 мин до гомогенности. Переносили полученную суспензию в сцинтилляционную пробирку, закрывали Parafilm и встряхивали на водяной бане при температуре окружающей среды. Отбирали образцы через 60 мин и фильтровали через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляли до нужного объема с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Отфильтрованные образцы анализировали путем ВЭЖХ для количественной оценки содержания АФИ.

Эксперимент повторяли с использованием 2 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия в условиях окружающей среды.

Таблица 81  
Сравнение экстракции в растворителе  
в условиях окружающей среды (среднее n=3)

Образец	Среднее измеренное количество, %	
	0,2% бикарбонат натрия, 5 мл	0,2% бикарбонат натрия, 2 мл
Прототип 2	23	Н/Д
Препарат сравнения	103	96

В случае прототипа 2 после измельчения в 5 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды получали густой мутный раствор. После встряхивания в течение 60 мин содержимое загустевало и фильтровалось с трудом, собирали примерно 1 мл фильтрата.

В случае прототипа 2 после измельчения в 2 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды получали полурасстворившуюся смесь, похожую на густой гель. После встряхивания фильтрование было невозможно, поэтому анализ ВЭЖХ не проводили.

В случае таблеток препарата сравнения получали раствор лососево-розового цвета после измельчения в 5 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды, который легко фильтровался после 60-минутного встряхивания.

В случае таблеток препарата сравнения измельченный образец абсорбировал 2 мл 0,2% бикарбоната натрия в условиях окружающей среды во время измельчения и встряхивания. После встряхивания собрали менее 1 мл отфильтрованного раствора.

Экстракция в небольших объемах горячего 0,2% раствора бикарбоната натрия (каждый образец в трех повторностях).

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 5 мл предварительно нагретого 0,2% раствора бикарбоната натрия в течение 5 мин или до гомогенности. Переносили полученную суспензию в сцинтилляционную пробирку, закрывали Parafilm и встряхивали на водяной бане при температуре окружающей среды. Отбирали образцы через 60 мин и фильтровали через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляли до нужного объема с использованием стандартного для данного способа исследования разбавителя.

Эксперимент повторяли с использованием 2 мл предварительно нагретого 0,2% раствора бикарбоната натрия.

Таблица 82

Сравнение экстракции в горячем растворителе (среднее n=3)

Образец 60 минут	Среднее измеренное количество, %	
	0,2% бикарбонат натрия, 5 мл	0,2% бикарбонат натрия, 2 мл
Прототип 2	Н/Д	Н/Д
Препарат сравнения	108	109

В случае прототипа 2 после измельчения в 5 мл горячего 0,2% бикарбоната натрия получали вязкий мутный полужидкий раствор. Его невозможно было фильтровать, поэтому анализ ВЭЖХ не проводили.

В случае прототипа 2 после измельчения в 2 мл горячего 0,2% бикарбоната натрия получали полужидкий раствор, который затвердевал после встряхивания. Фильтрация смеси было невозможно, поэтому анализ ВЭЖХ не проводили.

Данные наблюдений при измельчении таблеток препарата сравнения в 5 мл горячего 0,2% бикарбоната натрия не были записаны.

Таблетки препарата сравнения абсорбировали 2 мл горячего 0,2% бикарбоната натрия во время измельчения и встряхивания, в результате чего собирали менее 1 мл фильтрата.

Исследование экстракции этанолом (только прототип 2 и препарат сравнения, проводили в трех повторностях)

Подробное описание способа, используемого для исследования химической экстракции, см. в приложении В.

Разрушали капсулы для снижения размера частиц в дозе, а затем измельчали в 10 мл 95% раствора этанола в течение 5 мин или до гомогенности. Фильтровали полученный образец через 0,45 мкм нейлоновый фильтр в круглодонную колбу. Выпаривали этанол путем переноса колбы в лабораторный стакан с водой, размещенный на плитке. Отмечали основные свойства полученной смеси.

В случае прототипа 2 фильтрат после выпаривания не мог быть отобран в шприц, поэтому анализ ВЭЖХ не проводили.

В случае препарата сравнения фильтрат после выпаривания не мог быть отобран в шприц, поэтому анализ ВЭЖХ не проводили.

В случае прототипа 2 и препарата сравнения при перемешивании остатка в каждой круглодонной колбе шпателем он прилипал к шпателю.

На основании полученных выше результатов можно сделать вывод о том, что прототип 2 был более устойчив к злоупотреблению по сравнению с таблетками препарата сравнения. Эта защита включала предотвращение физического измельчения содержимого капсул для инсuffляции или химической экстракции и последующей сушки для получения порошкового остатка. Риск злоупотребления путем инъекции также был пониженным, так как выход выделяемого лекарственного средства был намного ниже чем в препарате сравнения. Было обнаружено, что полученный раствор прототипа 2 было значительно труднее отобрать в шприц и вытеснить из него по сравнению с таблетками препарата сравнения.

Пример 4. Сравнение прототипа 2, плацебо и таблеток состава, не препятствующего злоупотреблению: анализ текстуры и реологии.

В данном примере сравнивают состав-прототип 2, препятствующий злоупотреблению (ADAIR), с плацебо и 10 мг таблетками с немедленным высвобождением Вагг с использованием анализатора текстур и реометра.

В настоящем примере продемонстрировано, что для вытеснения обработанного ADAIR через иглу 26G требуется повышенное усилие по сравнению с вытеснением обработанного отфильтрованного LD

через иглу того же размера. Описанные данные подтверждают, что состав-прототип 2, препятствующий злоупотреблению, и плацебо в большей степени препятствовали злоупотреблению, если рассматривать возможность использования в шприце, чем LD.

Реология обработанных составов ADAIR, плацебо и LD была описана с использованием реометра. Было показано, что обработанное LD имело профиль вязкости, схожий с водой, при этом было обнаружено, что обработанный ADAIR и плацебо имели значительно более высокую вязкость, это указывает на то, что их сложнее вводить путем инъекции.

Исследовали нефасованные составы плацебо и ADAIR при различной температуре, была установлена рекомендованная температура наполнения  $55\pm 10^\circ\text{C}$  с учетом того, что при указанной температуре проблемы со стабильностью отсутствовали.

Введение.

Прототип 2 представляет собой препятствующий злоупотреблению состав (ADF) с немедленным высвобождением (IR) декстроамфетамина, называемый в настоящем документе ADAIR (Abuse Deterrent Amphetamine Immediate Release (препятствующий злоупотреблению состав амфетамина с немедленным высвобождением)), для использования в клинических испытаниях. ADAIR представляет собой 10 мг состав декстроамфетамина сульфата с желаемым профилем немедленного высвобождения, сравнимым с зарегистрированным лекарственным средством, не имеющим AD (LD, 10 мг IR таблетка, содержащая декстроамфетамина сульфат, Barr).

ADAIR получали с использованием Kollisolv P124 (полоксамер 124), Gelucire 48/16 (полиоксилстеарат) и Kelcogel CGHA (геллановая камедь) и доставляли в 10 мг дозе в склеенных желатиновых капсулах размера 3 (выше называют прототипом 2). Нефасованную смесь наполняли в капсулы при  $55^\circ\text{C}$ .

Описан способ количественной оценки возможности использования в шприце при приложении повторяющихся усилий для инъекции. Анализатор текстур (ТА), оборудованный установкой для исследования шприцев, использовали для количественной оценки усилия, требуемого для вытеснения обработанного состава из шприца после разработки подходящего способа.

Одновременно с исследованиями возможности использования в шприце на анализаторе текстур (ТАS) оценивали вязкость образцов с использованием программируемого реометра Brookfield DV-III Ultra Programmable Rheometer для установления взаимосвязи усилия, требуемого для инъекции, и реологических характеристик. Повышенное усилие, требуемое для вытеснения обработанного ADAIR и обработанного плацебо через иглу 26G по сравнению с отфильтрованным LD, связывали с повышенной вязкостью.

Наконец, измеряли вязкость нефасованного состава ADAIR, а также подходящего плацебо при различных температурах в диапазоне  $25-65^\circ\text{C}$  для подтверждения эффективности наполнения при  $55^\circ\text{C}$  и определения подходящего диапазона. В составе плацебо АФИ заменяли на Avicel PH101 и использовали его в качестве заменителя декстроамфетамина сульфата в испытаниях более крупных партий. Для ADAIR и плацебо была рекомендована температура наполнения  $55\pm 10^\circ\text{C}$  с учетом того, что при указанной температуре проблемы с термической стабильностью отсутствовали.

Материалы и оборудование.

Данные о полученных исходных материалах (RRM) Capsugel Edinburgh, номере партии производителя, производителе и сроке годности материалов, используемых в указанных исследованиях, подробно описаны в табл. 83.

Таблица 83

Описание партий вспомогательных веществ,  
используемых в данном исследовании

Материал	Функция	Производитель
Декстроамфетамина сульфат	АФИ	Cambrex
Kollisolv P124	Носитель	BASF
Gelucire 48/16	Носитель	Gattefosse
Kelcogel CGHA	Модификатор вязкости	Kelco
Avicel PH101	Плацебо	FMC Biopolymer
Avicel PC101	Плацебо (разработка способа)	FMC Biopolymer
10 мг таблетки декстроамфетамина сульфата	Препарат сравнения	Teva

Описание игл, используемых в данном исследовании, приведено в табл. 84.

Таблица 84  
Описание партий игл и шприцев,  
используемых в данном исследовании

Материал
18 калибр, BD Microlance 3
26 калибр, BD Microlance 3
BD 5 мл шприц Luer-lok™

Оборудование.

Описание оборудования, используемого в данных исследованиях, приведено в табл. 85.

Таблица 85  
Оборудование для разработки составов,  
используемое в данном исследовании.

Оборудование
Весы
Смеситель с высоким сдвиговым усилием Silverson
Канальная печь
Температурный зонд
Шпатели из нержавеющей стали
Вакуумный эксикатор
ПВДФ 25 мм 0,45 мкм шприц-фильтр
Анализатор текстур TA-XTPlus с универсальной установкой для шприцев
Программируемый реометр Brookfield RVDV- III UCP
Бутыли из желтого стекла
Ступка и пестик
Секундомер

Способ.

### 3. Получение состава плацебо.

Для получения нефасованного состава плацебо для разработки способа вводили вещества в 60 мл бутылку из желтого стекла (количества см. в табл.) и нагревали в печи для плавления. Нефасованный материал перемешивали с высоким сдвиговым усилием в течение 1 мин, за это время температура снижалась от 59,1 до 51,2°C. Затем дегазировали нефасованную смесь в вакуумируемой камере для удаления пузырьков воздуха. Следует отметить, что вследствие доступности материала в данной работе использовали Avicel PC101, а не PH101, который впоследствии использовали технические производители. Их рассматривали эквивалентными с точки зрения физико-химических свойств, где PC соответствует классу чистоты для личной гигиены, а PH материалу фармацевтического класса чистоты.

Таблица 86  
Используемые количества для получения нефасованных  
смесей плацебо при разработке способа

Материал	Содержание в составе (%)	Количество партии (г)	Нижний предел (г)	Верхний предел (г)	Фактическое количество (г)
Avicel PC101	5,4054	1,08108	1,0757	1,0865	1,0820
Kollisolv P124	37,8378	7,56756	7,5297	7,6054	7,5424
Gelucire 48/16	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6876
Kelcogel CGHA	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6843
Всего	100	20			19,9963

Для получения нефасованных смесей плацебо для анализа вводили вещества в 60 мл бутылку (см. табл. 86) и помещали в печь, после чего перемешивали с высоким сдвиговым усилием. Нефасованные вещества перемешивали с высоким сдвиговым усилием в течение 1 мин, за это время температура снижалась от 50 до 42°C.

Таблица 87

Количества, используемые для получения нефасованных смесей плацебо для анализа

Материал	Содержание в составе (%)	Количество партии (г)	Нижний предел (г)	Верхний предел (г)	Фактическое количество (г)
Avicel PC101	5,4054	1,08108	1,0757	1,0865	1,0802
Kollisolv P124	37,8378	7,56756	7,5297	7,6054	7,5928
Gelucire 48/16	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6821
Kelcogel CGHA	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6699
Всего	100	20			20,0250

Получение состава ADAIR.

Для получения действующего состава ADAIR вводили Kollisolv P124, Gelucire 48/16 и Kelcogel CGHA в 60 мл бутылку из желтого стекла (см. табл. 88) и помещали в печь (53°C) для плавления Gelucire 48/16. Затем в бутылку вводили АФИ, перемешивали шпателем для увлажнения порошка и возвращали нефасованный материал в печь на 10 мин для повышения сыпучести перед смешением с высоким сдвиговым усилием. Смешение с высоким сдвиговым усилием проводили в течение 1 мин, за это время температура снижалась от 43 до 36-37°C. Было отмечено, что материал начинал затвердевать по завершении смешения, но перед этим получали гомогенную смесь.

Таблица 88

Количества, используемые для получения нефасованной смеси ADAIR для анализа

Материал	Содержание в составе (%)	Количество партии (г)	Нижний предел (г)	Верхний предел (г)	Фактическое количество (г)
Декстроамфетамин сульфат	5,4054	1,08108	1,0757	1,0865	1,0789
Kollisolv P124	37,8378	7,56756	7,5297	7,6054	7,5706
Gelucire 48/16	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6774
Kelcogel CGHA	28,3784	5,67568	5,6473	5,7041	5,6552
Всего	100	20			19,9821

Получение обработанных образцов.

Для получения обработанных образцов составов плацебо и ADAIR для оценки использования в шприце и вязкости измельчали ~1,11 г (количество вещества, эквивалентное 6 наполненным капсулам) в ступке пестиком с использованием 20 мл водопроводной воды при комнатной температуре до гомогенности. Обработанное вещество хранили в бутылки из желтого стекла перед анализом. Пробовали фильтровать образец обработанного активного вещества через 0,45 мкм шприц-фильтр из ПВДФ, тем не менее получали только несколько капель фильтрата перед тем, как фильтр забивался.

Для получения образцов обработанного зарегистрированного лекарственного средства (LD) измельчали три целые таблетки в 10 мл водопроводной воды при комнатной температуре до гомогенности.

Исследование возможности использования в шприце в анализаторе текстур.

Использовали анализатор текстур TAХТPlus с универсальной установкой для шприцев и датчиком нагрузки до 30 кг. Калибровали инструмент по высоте и массе перед использованием и программировали, задавая начальное положение 3 мл и целевое расстояние 9 мм. Параметры способа см. в табл. 88. 5 мл шприцы Leur-Lok™ использовали для предотвращения выталкивания иглы из шприца во время исследования и оценивали образцы (n=2 или 3 в зависимости от доступности образца) с использованием игл 18 калибра и 26 калибра.

Во время фазы разработки способа анализировали воду и обработанный состав плацебо, а также пустые шприцы и пустые шприцы с присоединенными иглами в качестве контроля (n=2 или 3). При анализе образца они были включены в дополнение к обработанному плацебо, обработанному ADAIR и обработанному LD (n=2 или 3). Повторно наполняли шприцы, за исключением свободно текучих жидкостей (образцы с водой и LD), для которых шприцы наполняли, отбирая исследуемый материал через наконечник шприца без использования иглы.

Таблица 89

Настройки анализатора текстур, используемые для оценки возможности использования в шприце

Параметр	Настройки
Режим исследования	Сжатие
Скорость исследования	0,50 мм/с

Скорость после исследования	5,00 мм/с
Целевой режим	Расстояние
Расстояние	9,000 мм
Единица измерения расстояния	мм
Единица измерения усилия	Н
Единица измерения времени	с

Вязкость.

Вязкость оценивали с использованием реометра типа конус-плоскость Brookfield RVDV-III Ultra с геометрией шпинделей CP40 и CP52. Обработанный ADAIR, обработанное плацебо и обработанное LD анализировали при 25°C. Нефасованные смеси плацебо и ADAIR анализировали при 25, 35, 45, 55 и 65°C для оценки температуры наполнения. Был разработан подходящий способ для каждого типа образца, измеряли сдвиговое напряжение при увеличении или снижении скорости прикладываемого сдвигового усилия для каждого образца.

Результаты и обсуждение.

### 3.1. Получение составов ADAIR и плацебо.

Составы ADAIR и плацебо получали без проблем. Обработка упрощалась при предварительном нагревании шпателей из нержавеющей стали и насадок, обеспечивающих высокое сдвиговое усилие, перед использованием. При повышенной температуре нефасованный состав, хотя и был вязким, имел достаточные характеристики для возможности обработки, которые позволяли проводить смешение и отбор аликвот в лабораторных условиях.

### 3.2. Получение обработанных образцов.

При измельчении таблеток препарата сравнения пестиком в ступке получали смесь крупнодисперсного порошка/жидкости, имеющую розовый/коричневый оттенок. Таблетки можно быстро измельчать разрушать в ступке для улучшения измельчения в растворителе.

В случае плацебо и ADAIR нагревали составы для упрощения отбора аликвот в ступки (фиг. 32, 33). Данный образец не нагревали перед использованием, вещество быстро затвердевало. Восковая текстура твердого материала-наполнителя незначительно затрудняла обработку пестиком. При измельчении в воде образовывался похожий на гель материал. Из состава плацебо образовывался гель, имеющий значительно более высокую вязкость. Вероятно это было связано с наличием Avicel PH101, который добавляли в качестве заменителя декстроамфетамина сульфата.

Количества веществ, используемых для обработки, а также исследования, в которых их использовали, описаны в табл. 90.

Таблица 90

Описание количества материалов, используемых при обработке, объема воды и продолжительности измельчения во время обработки и цели анализа образца

Номер партии	Исследуемый материал	Количество необработ. материала	Объем воды (мл)	Продолж. измельчения (с)	Цель использования
1003/174/02	Плацебо	1,1239 г	20	60	Разработка способа
1003/187/06	LD	3 таблетки	10	64	Анализ иглы 18 калибра (нефильтров.)
1003/187/07	LD	3 таблетки	10	63	Анализ иглы 26 калибра (нефильтров.)
1003/190/01	Плацебо	1,1167 г	20	155	Анализ иглы 18 калибра (нефильтров.)
1003/190/02	ADAIR	1,1087 г	20	148	Анализ иглы 18 калибра (нефильтров.)
1003/190/03	Плацебо	1,1199	20	60	Анализ иглы 26 калибра
1003/190/04	ADAIR	1,1170	20	94	Попытка фильтрации. Анализ иглы 26 калибра.
1003/191/03	LD	3 таблетки	10	60	Анализ иглы 18 калибра (фильтрованный).
1003/191/04	LD	3 таблетки	10	60	Анализ иглы 26 калибра (фильтрованный).

### 3.3. Разработка анализа текстуры.

Был разработан способ, который позволял измерять усилия, требуемые для инъекции для пустых шприцев с иглами 18G, пустых шприцев с иглами 26G, воды (с иглами 18 и 26G) и обработанного плацебо ADF (с иглами 18G и 26G). Вследствие вязкой природы обработанного ADF шприцы наполняли через заднюю часть корпуса, а не отбирали жидкость через наконечник шприца. В качестве иллюстрации настроек программное обеспечение анализатора текстуры использовали для вычисления усилия для преодоления статического трения, постоянного усилия и конечного усилия. Для этого профиль был разделен на три временные зоны (1-2, 2-3 и 3-4 на фиг. 35, приведенной ниже). Во время данного испытания использовали кнопку пуска, поэтому регистрация данных проходила с момента начала исследования. Имелось начальное максимальное усилие, соответствующее началу перемещения плунжера и перемещения содержимого шприца. Его называют усилием для преодоления статического трения, так как оно представляет собой усилие, требуемое для преодоления статического трения. Его определяли как максимальное значение на первой трети анализа (1-2). По мере прохождения испытания и перемещения плунжера по центральному участку корпуса шприца достигалось постоянное усилие. Постоянное усилие, таким образом, определяли как максимальное усилие между точками 2 и 3 (фиг. 5). Конечное максимальное усилие определяли как конечное усилие. Средние результаты показаны на фиг. 6.

Исследование возможности использования в шприце в анализаторе текстуры.

Для устранения каких-либо ограничений, вызванных геометрией корпуса шприца, во время анализа образцов испытания проводили, перемещая плунжер от положения 3 мл до положения 2 мл, а не полностью вытесняли материал из шприца. Это означало, что влияние геометрии шприца устранялось для получения более четких результатов, и "конечное усилие" в дальнейшем не использовали.

В начале исследования анализировали пустые шприцы, шприцы с иглами 18G и шприцы с иглами 26G (фиг. 37, 38) для получения данных о сопротивлении перемещению, характерном для оборудования, используемого в испытании (т.е. 5 мл шприца и иглы). Для пустого шприца получали среднее максимальное усилие 3,043 Н, для иглы 18G среднее значение составляло 4,146 Н, а для иглы 26G среднее усилие составляло 3,208 Н. В каждом профиле имелся начальный максимум в первую секунду испытания, который был связан с усилием для преодоления статического трения (усилие, требуемое для приведения плунжера в движение). Его также можно наблюдать в профилях для воды, вытесняемой через иглы 18G и 26G, см. фиг. 37.

Для минимизации вклада статического трения оборудования, искажающего результаты испытания, было решено не использовать указанные максимальные значения усилия для преодоления статического трения при описании данных. Кроме того, вследствие природы материалов ADF и обрабатываемых таблеток время, требуемое для достижения постоянного усилия, было различным, или не достигалось ровное постоянное усилие, это означает, что вычисление постоянного усилия с использованием программного обеспечения анализатора текстуры было непрактичным.

В результате было решено, что значения усилия для преодоления статического трения, постоянного усилия и конечного усилия были непрактичными при описании профилей использования в шприце и сравнении собранных данных. Вместо этого было решено, что данные должны быть описаны при помощи двух параметров: максимального усилия (Н) и площади под кривой зависимости усилия от времени (Н·с, которая обозначает "выполненную работу" по перемещению плунжера на 9 мм при вытеснении материала через иглу). Если момент достижения максимального усилия соответствовал максимуму усилия для преодоления статического трения, то данные пересматривали вручную для определения максимального значения, полученного позднее во время данного эксперимента. Следует отметить, что эту процедуру проводили только для одного эксперимента с пустым шприцем (где максимальное усилие изменялось от 2,558 Н до 2,518 Н) и одного эксперимента с обработанным отфильтрованным LD (где максимальное усилие изменялось от 4,744 до 4,215 Н). Ожидалось, что использование среднего максимального усилия и средней площади под кривой для всех экспериментов в каждом исследуемых условиях может обеспечивать более полную и релевантную выборку данных, чем значения усилия для преодоления статического трения, постоянного усилия и конечного усилия в данном исследовании.

Вместо этого вычисляли максимальное усилие и площадь под кривой зависимости усилия от времени. В тех случаях, когда максимальное усилие находилось в области "статического трения", данные пересматривали вручную для определения максимального усилия, достигаемого во время основной части испытания. Следует отметить, что эту процедуру использовали по разу для пустого шприца и отфильтрованного LD.

Для нефильтрованного обработанного LD на профилях, полученных в анализаторе текстуры, наблюдали ряд острых пиков и впадин, см. фиг. 39. Как полагали, это являлось результатом того, что частицы разрушенной таблетки периодически забивали иглу во время испытания. При этом для вытеснения требовалось повышенное усилие (анализатор текстуры был запрограммирован таким образом, чтобы регулировать усилие для поддержания постоянной скорости испытания, а не достижения постоянного усилия). Этот эффект не наблюдался в анализе эквивалентного образца при использовании иглы 18G (фиг. 40) благодаря более крупному размеру отверстия указанной иглы. Как ожидается, на этот эффект может влиять степень измельчения, которая регулируется оператором. Кроме того, согласно ожиданиям

лицо, злоупотребляющее наркотиками, не будет пытаться вводить обработанный LD путем инъекции без первоначального фильтрования материала. Для ясности, данные при использовании игл 18G и 26G для указанных образцов показаны по отдельности.

Профили, полученные для обработанного ADAIR и обработанного плацебо, показаны на фиг. 41 и 42 соответственно. Для обоих указанных образцов в испытании с использованием иглы 26G получали неровные профили, включающие пики, связанные с повышенной устойчивостью к отбору в шприц, по сравнению с испытаниями игл 18G (с более широким отверстием), в которых получали более ровный профиль, типичный для исследования шприцев.

Во время обработки твердой пероральной лекарственной формы для подготовки к инъекции лица, злоупотребляющие наркотиками, часто фильтруют раствор, а не пытаются ввести путем инъекции раствор, содержащий порошковые вспомогательные вещества. В результате было решено фильтровать препарат обработанного LD и анализировать его, см. фиг. 43. Следует отметить, что третий эксперимент с использованием LD, отфильтрованного через иглу 26G, не мог быть проведен вследствие утечки образца при подготовке к испытанию. Пробовали фильтровать обработанный ADAIR для сравнительного анализа, но для проведения указанного испытания не смогли получить достаточное количество материала (n=1). Максимальное усилие (H) и площадь под кривой (H·c) для всех образцов, а также вычисленные средние значения, стандартные отклонения и коэффициенты вариаций показаны в табл. 91.

Таблица 91

Максимальное усилие и площадь под кривой для всех образцов,  
анализируемых в анализаторе текстуры

Группа образцов	Образец	Максимальное усилие (H)	Площадь под кривой (H·c)
пустой шприц	пустой шприц 1	2,518	40,774
	пустой шприц 2	2,957	43,970
	пустой шприц 3	3,655	52,193
	<b>Среднее:</b>	<b>3,043</b>	<b>45,646</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,573</b>	<b>5,891</b>
	Коэффициент вариации	18,831	12,906

пустой шприц 18 G	пустой шприц, игла 18 G 1	3,438	55,098
	пустой шприц, игла 18 G 2	4,248	64,250
	пустой шприц, игла 18 G 3	4,751	70,027
	<b>Среднее:</b>	<b>4,146</b>	<b>63,125</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,662</b>	<b>7,528</b>
	Коэффициент вариации	15,977	11,925
пустой шприц 26 G	пустой шприц, игла 26 G 1	3,227	42,479
	пустой шприц, игла 26 G 2	3,048	47,548
	пустой шприц, игла 26 G 3	3,349	51,635
	<b>Среднее:</b>	<b>3,208</b>	<b>47,221</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,151</b>	<b>4,587</b>
	Коэффициент вариации	4,714	9,714
вода 18 G	вода 18 G 1	4,874	77,436
	вода 18 G 2	4,836	78,184
	вода 18 G 3	4,766	72,757
	<b>Среднее:</b>	<b>4,825</b>	<b>76,126</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,054</b>	<b>2,942</b>
	Коэффициент вариации	1,127	3,864
вода 26 G	вода 26 G 1	4,611	72,605
	вода 26 G 2	3,219	50,935
	вода 26 G 3	4,503	70,161
	<b>Среднее:</b>	<b>4,111</b>	<b>64,567</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,774</b>	<b>11,869</b>
	Коэффициент вариации	18,833	18,382
нефильтрованное LD 18 G	нефильтрованное LD 18 G 1	3,909	50,858
	нефильтрованное LD 18 G 2	4,409	66,376
	нефильтрованное LD 18 G 3	4,441	68,532
	<b>Среднее:</b>	<b>4,253</b>	<b>61,922</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,298</b>	<b>9,642</b>
	Коэффициент вариации	7,017	15,571
нефильтрованное LD 26 G	нефильтрованное LD 26 G 1	61,400	66,921

	нефильтрованное LD 26 G 2	296,633	1457,148
	нефильтрованное LD 26 G 3	156,687	334,931
	<b>Среднее:</b>	<b>171,573</b>	<b>619,667</b>
	<b>СКО</b>	<b>118,321</b>	<b>737,556</b>
	Коэффициент вариации	68,962	119,025
ADAIR 18 G	ADAIR 18 G 1	4,937	70,267
	ADAIR 18 G 2	3,784	63,791
	ADAIR 18 G 3	4,524	73,589
	<b>Среднее:</b>	<b>4,415</b>	<b>69,216</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,584</b>	<b>4,983</b>
	Коэффициент вариации	13,234	7,199
ADAIR 26 G	ADAIR 26 G 1	49,546	265,710
	ADAIR 26 G 2	40,375	308,208
	ADAIR 26 G 3	36,644	298,530
	<b>Среднее:</b>	<b>42,188</b>	<b>290,816</b>
	<b>СКО</b>	<b>6,639</b>	<b>22,274</b>
	Коэффициент вариации	15,738	7,659
фильтрованное LD 18 G	фильтрованное LD 18 G 1	3,692	61,637
	фильтрованное LD 18 G 2	2,954	47,169
	фильтрованное LD 18 G 3	3,253	52,503
	<b>Среднее:</b>	<b>3,300</b>	<b>53,770</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,371</b>	<b>7,317</b>
	Коэффициент вариации	11,245	13,607
фильтрованное LD 26 G	фильтрованное LD 26 G 1	4,215	71,760
	фильтрованное LD 26 G 2	4,167	70,514
	фильтрованное LD 26 G 3	-	-
	<b>Среднее:</b>	<b>4,191</b>	<b>71,137</b>
	<b>СКО</b>	<b>0,034</b>	<b>0,881</b>
	Коэффициент вариации	0,809	1,238
Плацебо 18 G	Плацебо 18 G 1	31,051	371,164
	Плацебо 18 G 2	38,233	320,998
	Плацебо 18 G 3	21,789	355,033
	<b>Среднее:</b>	<b>30,358</b>	<b>349,065</b>
	<b>СКО</b>	<b>8,244</b>	<b>25,610</b>
	Коэффициент вариации	27,155	7,337
Плацебо 26 G	Плацебо 26 G 1	299,455	2408,156
	Плацебо 26 G 2	116,775	1225,739
	Плацебо 26 G 3	66,343	953,722
	<b>Среднее:</b>	<b>160,858</b>	<b>1529,206</b>
	<b>СКО</b>	<b>122,649</b>	<b>773,249</b>
	Коэффициент вариации	76,247	50,565

Графики среднего максимального усилия для образцов, измеренного при использовании игл 18G и 26G, показаны на фиг. 44 и 45 соответственно. Графики средней площади под кривой для образцов, измеренной при использовании игл 18G и 26G, показаны на фиг. 46 и 47 соответственно.

Обсуждение данных ТА.

Данные для игл 18G не показывали значительные различия как среднего максимального усилия (фиг. 48), так и средней площади под кривой (фиг. 49) между составом ADAIR и водой, тем не менее эта игла имеет крупный размер отверстия и с малой вероятностью может использоваться для злоупотребления декстроамфетамина сульфатом путем внутривенного введения.

Данные, полученные с использованием иглы 26G, показывают более выраженные различия среднего максимального усилия (фиг. 50) и средней площади под кривой (фиг. 51) между обработанным ADAIR и водой и отфильтрованным LD. Это позволяет предположить, что при использовании этой иглы с более подходящим размером отверстия состав ADAIR обеспечивает повышенную защиту, препятст-

вующую отбору в шприц по сравнению с отфильтрованным LD в указанных условиях. Кроме того, было невозможно получить достаточное количество фильтрата из обработанного ADAIR для проведения испытания отфильтрованного образца. Таким образом, можно ожидать, что этот характерный барьер, препятствующий фильтрованию, обеспечиваемый вспомогательными веществами в ADAIR, понизит привлекательность инъекции этого материала для большинства лиц, злоупотребляющих наркотиками. Тем не менее, если лицо, злоупотребляющее наркотиками, попытается ввести путем инъекции обработанный ADAIR без стадии фильтрования, этот материал значительно труднее вводится путем инъекции, чем отфильтрованное обработанное LD (среднее максимальное усилие 42,188 Н по сравнению с 4,191 Н для отфильтрованного LD, и средняя выполненная работа 290,816 Н·с по сравнению с 71,137 Н·с для отфильтрованного LD). При сравнении профилей образцов, полученных в анализаторе текстуры, можно увидеть, что отфильтрованное обработанное LD имеет гладкий профиль зависимости усилия от времени, схожий с профилем для водопроводной воды (схожего порядка), тогда как для обработанного LD требовалось повышенное усилие для нажатия плунжера по сравнению с водой и обработанным отфильтрованным LD во время испытаний. Неровный профиль с множеством пиков позволяет предположить, что указанный материал не позволит проводить непрерывную инъекцию, что также может влиять на "привлекательность" для лица, потенциально злоупотребляющего наркотиками.

Реология обработанных образцов.

Изучали реологию образцов, измеряя сдвиговую нагрузку при увеличении и снижении изменения скорости. Для обработанного ADAIR и плацебо требовался малый шпиндель (CP-52). Его использовали для образцов с высокой вязкостью. Для воды и обработанного LD требовался более крупный шпиндель (CP-40). Этот шпиндель использовали для образцов с низкой вязкостью. Данные, полученные для каждого образца, показаны в табл. 92-100.

Анализировали два отдельных образца нефильтрованного обработанного LD, а также два отдельных образца отфильтрованного LD и один образец воды (фиг. 54). Несмотря на то, что нефильтрованное обработанное LD имело более высокую максимальную измеренную вязкость по сравнению с контрольным образцом воды (2,16 и 2,35 сП по сравнению с 1,33 сП при 166,7 об/мин), она все равно имела схожий порядок с образцами воды, и образцы имели схожие профили. Для нефильтрованного LD наблюдали некоторую степень гистерезиса, который мог быть результатом наличия твердого материала в образце, который перемещался и разравнивался во время испытания. Отфильтрованное LD имело схожий профиль, но пониженный гистерезис и вязкость, в большей степени похожую на образец воды (1,53 и 1,45 сП при 83,33 об/мин по сравнению с 1,33 сП при 166,7 об/мин). Это позволяет предположить, что обработанное LD имело реологию, схожую с водой, и незначительно повышенную вязкость в нефильтрованном состоянии. Это подтверждает гипотезу о том, что повышенное усилие, требуемое для отбора в шприц обработанного LD, связано с тем, что частицы измельченной нерастворившейся лекарственной формы забивают шприц, а не с высокой вязкостью обработанного материала.

Таблица 92

Данные реологии для обработанного нефильтрованного LD,  
полученные при 25°C, эксперимент 1

обработанное нефильтрованное LD					
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )	
0,00	0,00	-0,9	0,00	0,00	
1,61	83,33	4,1	10,06	624,98	
1,63	166,70	8,3	20,36	1250,25	
1,48	250,00	11,3	27,71	1875,00	
1,61	166,70	8,2	20,11	1250,25	
2,16	83,33	5,5	13,49	624,98	
0,00	0,00	-1,4	0,00	0,00	

Таблица 91

Данные реологии для обработанного нефильтрованного LD,  
полученные при 25°C, эксперимент 2

обработанное нефильтрованное LD				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
0,00	0,00	-2,0	0,00	0,00
1,88	83,33	4,8	11,77	624,98
1,59	166,70	8,1	19,87	1250,25
1,37	250,00	10,5	25,75	1875,00
1,59	166,70	8,1	19,87	1250,25
2,35	83,33	6,0	14,71	624,98
0,00	0,00	0,0	0,00	0,00

Таблица 92

Данные реологии для обработанного отфильтрованного LD,  
полученные при 25°C, эксперимент 1

обработанное отфильтрованное LD				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
0,00	0,00	-0,4	0,00	0,00
1,53	83,33	3,9	9,56	624,98
1,26	166,70	6,4	15,70	1250,25
1,32	250,00	10,1	24,77	1875,00
1,33	166,70	6,8	16,68	1250,25
1,37	83,33	3,5	8,85	624,98
0,00	0,00	-1,1	0,00	0,00

Таблица 93

Данные реологии для обработанного отфильтрованного LD,  
полученные при 25°C, эксперимент 2

обработанное отфильтрованное LD				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
0,00	0,00	-1,3	0,00	0,00
1,45	83,33	3,7	9,07	624,98
1,24	166,70	6,3	15,45	1250,25
1,23	250,00	9,4	23,05	1875,00
1,28	166,70	6,5	15,94	1250,25
1,41	83,33	3,6	8,83	624,98
0,00	0,00	-0,2	0,00	0,00

Таблица 94

Данные реологии для воды, полученные при 25°C,  
единственный эксперимент

вода				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
0,00	0,00	-0,4	0,00	0,00
1,26	83,33	3,2	7,85	624,98
1,10	166,70	5,6	13,73	1250,25
1,11	250,00	8,5	20,85	1875,00
1,12	166,70	5,7	13,98	1250,25
1,33	83,33	3,4	8,34	624,98
0,00	0,00	-0,1	0,00	0,00

Для образцов обработанного ADAIR и плацебо требовались различные профили изменения скорости для каждого образца, что указывает на уровень различия реологических характеристик. Это не было неожиданным с учетом природы вспомогательных веществ и непостоянства условий обработки ADF.

Анализировали два отдельных образца обработанного ADAIR (табл. 97, 98). Несмотря на то, что для обработанного ADAIR наблюдали свойства разжижения при сдвиге (пониженное сопротивление течению при увеличении сдвига), измеренная вязкость была выше даже по сравнению с нефильтрованным обработанным LD, максимальная вязкость составляла 6052,42 и 8334,48 сП при 1 об/мин, для срав-

нения максимальная вязкость нефилтрованного обработанного LD составляла 2,16 и 2,35 сП. Кроме того, при измерении вязкости обоих образцов обработанного ADAIR наблюдался гистерезис, где более высокие результаты получали в нижней части диапазона скоростей. Это позволяет предположить, что в обработанном ADAIR может происходить зависящее от времени увеличение вязкости.

Если это так, то это означает, что чем дольше обрабатывают материал (например, чем дольше его измельчают), тем более вязким он становится. Это явление может быть исследовано дополнительно путем приложения постоянного сдвигового усилия в течение продолжительного периода времени, а не изменения скорости сдвига.

Таблица 95  
Данные реологии для обработанного ADAIR, полученные при 25°C,  
эксперимент 1

Обработанный ADAIR				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
5258,66	1,00	5,3	105,17	2,00
288,21	84,00	24,4	484,19	168,00
210,92	167,00	35,5	704,46	334,00
215,51	250,00	54,3	1077,53	500,00
283,40	167,00	47,7	946,56	334,00
421,69	84,00	35,7	708,43	168,00
6052,42	1,00	6,1	121,05	2,00

Таблица 96  
Данные реологии для обработанного ADAIR, полученные при 25°C,  
эксперимент 2

обработанный ADAIR				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
7540,72	1,00	7,6	150,81	2,00
425,88	67,33	28,9	573,49	134,66
304,26	133,70	41,0	813,60	267,40
288,73	200,00	58,2	1154,92	400,00
375,51	133,70	50,6	1004,11	267,40
583,56	67,33	39,6	785,82	134,66
8334,48	1,00	8,4	166,69	2,00

Было показано, что обработанные образцы плацебо также имели свойства разжижения при сдвиге и зависящее от времени увеличение вязкости (фиг. 56А, 56В). В общем случае вязкость указанных образцов была очень высокой, максимальные измеренные значения вязкости составляли 12501,72 сП при 0,50 об/мин и 1478378,00 сП при 0,01 об/мин. Предполагается, что указанная повышенная вязкость связана с диспергированием частиц Avicel PH101 в гидратированной матрице во время обработки. Также существует возможность того, что не соответствующее общей тенденции снижение сдвиговой нагрузки в верхней части диапазона скоростей для указанных образцов было связано с проскальзыванием пластины/образца во время испытания. Это предположение получило дополнительное подтверждение при изучении образца плацебо по завершении испытания, когда было показано, что он переместился относительно конуса и пластины, и предположительно перемещение шпинделя привело к смещению образца, а не пластины, вращающейся поверх него. Это могло быть результатом высоких сил когезии в образце.

Таблица 97  
Данные реологии для обработанного плацебо, полученные при 25°C,  
эксперимент 1

обработанное плацебо				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
37505,16	0,50	18,9	375,05	1,00
27092,41	1,67	45,6	904,89	3,34
10272,60	2,83	29,3	581,43	5,66
7218,26	4,00	29,1	577,46	8,00
7117,19	2,83	20,3	402,83	5,66
5228,36	1,67	8,8	174,63	3,34
12501,72	0,50	6,3	125,02	1,00

Таблица 98

Данные реологии для обработанного плацебо, полученные при 25°C,  
эксперимент 2

обработанное плацебо				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
0,00	0,01	-3,0	0,00	0,02
52262,42	1,01	53,2	1055,70	2,02
33089,87	2,00	66,7	1323,59	4,00
19414,05	3,00	58,7	1164,84	6,00
21431,52	2,00	43,2	857,26	4,00
24952,36	1,01	25,4	504,04	2,02
1478378,00	0,01	14,9	295,68	0,02

Определение температуры наполнения.

Для изучения реологических характеристик нефасованных смесей составов ADAIR и плацебо и рекомендации температуры наполнения исследовали обе нефасованные смеси при различных температурах. Данные реологии для плацебо при 65, 55 и 45°C показаны ниже в таблицах. Данные реологии для состава ADAIR при 65, 55 и 45°C показаны ниже в таблицах. График вязкости для состава ADAIR показан на фиг. 58. Пробовали измерять образец плацебо при 35°C, но немедленно был превышен максимальный скручивающий момент, это позволяет предположить, что материал становился твердым или практически твердым.

Полученные данные указывают на то, что как плацебо, так и состав ADAIR имели относительно высокую вязкость для твердых капсул с жидким наполнителем, и максимальная измеренная вязкость составляла 5099,91 сП для состава плацебо и 4504,59 сП для состава ADAIR (оба значения были измерены при 5,00 об/мин, 45°C). Оба состава также были термопластичными и имели пониженную вязкость при повышении температуры. Снижение вязкости при повышении скорости сдвига указывает на то, что оба образца имели свойства разжижения при сдвиге. В результате было рекомендовано продолжать перемешивать нефасованную смесь во время наполнения для оптимизации характеристик текучести и пригодности для обработки. Кроме того, для составов как плацебо, так и ADAIR наблюдали гистерезис между значениями, измеренными при повышении скорости сдвига, и полученными при снижении скорости сдвига. В отличие от обработанного состава для них наблюдали снижение вязкости при понижении скорости сдвига, а не при ее увеличении. Это позволяет предположить зависящий от времени эффект, при котором вязкость снижается при увеличении продолжительности перемешивания. Этот эффект называют тиксотропией, и он часто присутствует в суспензиях. Полученные данные показывают, что, несмотря на затруднение обработки состава (снижение пригодности для обработки), если его обрабатывают в воде, нефасованные смеси можно эффективно обрабатывать при применении нагревания и перемешивания. При условии отсутствия проблем со стабильностью целевая температура наполнения 55±10°C может подходить как для плацебо, так и для состава ADAIR, при постоянном перемешивании загрузочной воронки машины для наполнения капсул.

Таблица 99

Данные реологии для состава плацебо, полученные при 65°C

Плацебо, 65°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
2695,48	6,00	16,3	323,46	12,00
1859,07	19,00	35,6	706,45	38,00
1516,21	32,00	48,9	970,37	64,00
1314,11	45,00	59,6	1182,70	90,00
1404,58	32,00	45,3	898,93	64,00
1566,63	19,00	30,0	595,32	38,00
1918,25	6,00	11,6	230,19	12,00

Таблица 100

Данные реологии для состава плацебо, полученные при 55°C

55°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
3952,26	6,00	23,9	474,27	12,00
2716,36	15,67	42,9	851,31	31,34
2244,50	25,33	57,3	1137,06	50,66
1876,68	35,00	66,2	1313,67	70,00
1974,22	25,33	50,4	1000,14	50,66
2171,82	15,67	34,3	680,65	31,34
2579,72	6,00	15,6	309,57	12,00

Таблица 101

Данные реологии для состава плацебо, полученные при 45°C

45°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
5099,91	5,00	25,7	509,99	10,00
3939,03	10,00	39,7	787,81	20,00
3360,25	15,00	50,8	1008,08	30,00
2971,64	20,00	59,9	1188,66	40,00
3214,73	15,00	48,6	964,42	30,00
3413,17	10,00	34,4	682,63	20,00
3790,20	5,00	19,1	379,02	10,00

Таблица 102

Данные реологии для состава ADAIR, полученные при 65°C

ADAIR, 65°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
2745,09	6,00	16,6	329,41	12,00
1780,74	19,00	34,1	676,68	38,00
1413,89	32,00	45,6	904,89	64,00
1186,23	45,00	53,8	1067,61	90,00
1280,56	32,00	41,3	819,56	64,00
1477,86	19,00	28,3	561,59	38,00
2083,62	6,00	12,6	250,03	12,00

Таблица 103

Данные реологии для состава ADAIR, полученные при 55°C

ADAIR, 55°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
3902,65	6,00	23,6	468,32	12,00
2665,71	15,67	42,1	835,43	31,34
2150,48	25,33	54,9	1089,44	50,66
1822,81	35,00	64,3	1275,97	70,00
1946,80	25,33	49,7	986,25	50,66
2209,81	15,67	34,9	692,56	31,34
2827,77	6,00	17,1	339,33	12,00

Таблица 104

Данные реологии для состава ADAIR, полученные при 45°C

ADAIR, 45°C				
Вязкость (сП)	Скорость (об./мин)	Скручивающий момент (%)	Сдвиговая нагрузка (Д/см <sup>2</sup> )	Скорость сдвига (с <sup>-1</sup> )
4504,59	5,00	22,7	450,46	10,00
3423,09	10,00	34,5	684,62	20,00
2857,54	15,00	43,2	857,26	30,00
2425,93	20,00	48,9	970,37	40,00
2506,96	15,00	37,9	752,09	30,00
2708,71	10,00	27,3	541,74	20,00
3135,35	5,00	15,8	313,54	10,00

Был установлен способ для измерения усилия, требуемого для вдавливания плунжера в 5 мл шприце на 9 мм и вытеснения ~1 мл исследуемого материала. Указанный способ использовали для измерения усилий, требуемых для отбора в шприц обработанного ADAIR, обработанного плацебо и обработанного LD. Было показано, что значительное более высокое усилие требуется для вытеснения обработанного ADAIR через иглу 26G по сравнению с усилием для вытеснения обработанного отфильтрованного LD (среднее максимальное усилие 42,188 Н и 4,191 Н для отфильтрованного LD, и средняя выполненная работа 290,816 и 71,137 Н·с для отфильтрованного LD). Это указывает на то, что лицу, злоупотребляющему наркотиками, будет сложнее ввести путем инъекции обработанный ADAIR, чем обработанное отфильтрованное LD, это демонстрирует характеристики состава ADAIR, препятствующие злоупотреблению. Достаточный объем фильтрата не мог быть получен при фильтрации обработанного ADAIR для проведения испытания TAS. Это указывает на то, что лицу, злоупотребляющему наркотиками, будет не просто отфильтровать обработанный состав ADAIR, это демонстрирует характеристики, препятствующие злоупотреблению.

В исследовании обработанных составов с использованием реометра было показано, что обработанные отфильтрованные и нефильтрованные LD имели реологические свойства, схожие с водой. Наличие нерастворенного материала в нефильтрованном LD, проявляемое в виде гистерезиса между значениями вязкости, измеренными при повышении и снижении скорости сдвига. Эти данные согласовывались с тем предположением, что повышенное усилие для отбора в шприц, измеренное для нефильтрованного материала через иглу 26G в исследованиях ТА, было связано с тем, что крупные нерастворенные частицы забивали иглу (в результате измельчения таблетки), а не с высокой вязкостью. Было показано, что обработанный состав ADAIR имеет более высокую вязкость даже по сравнению с нефильтрованным обработанным LD, где максимальные значения вязкости составляли 6052,42 и 8334,48 сП при 1 об./мин, а максимальная вязкость для нефильтрованного обработанного LD составляла 2,16 и 2,35 сП. Было показано, что как обработанный ADAIR, так и обработанное плацебо обладают свойствами разжижения при сдвиге (снижение вязкости при повышении скорости сдвига), но были получены факты, позволяющие предположить, что повышенная продолжительность обработки может приводить к увеличению вязкости. Измерение вязкости в течение продолжительного периода времени при постоянной скорости шпинделя можно использовать для дальнейшего изучения этих свойств при необходимости.

В реологическом исследовании составов плацебо и ADAIR при различных температурах наполнения была установлена рекомендованная температура наполнения  $55 \pm 10^\circ\text{C}$ , и для оптимизации характеристик текучести было рекомендовано постоянное перемешивание. Во время технического получения (отчет будет представлен позже) было проведено исследование поддержания температуры, в котором выдерживали нефасованную смесь и отбирали образцы при температуре наполнения. Для дополнительного подтверждения предполагаемых пределов температуры наполнения было предложено провести исследование поддержания температуры на верхнем пределе диапазона температуры наполнения,  $65^\circ\text{C}$ .

Пример 5. Сравнение прототипа 2 и таблеток, не препятствующих злоупотреблению: исследования растворения.

В данном примере сравнивают профили растворения состава-прототипа 2, содержащего декстроамфетамин сульфат, препятствующего злоупотреблению, также называемого 10 мг капсулами амфетамина, препятствующими злоупотреблению, с немедленным высвобождением (ADAIR), со стандартным зарегистрированным лекарственным средством (LD), 10 мг таблетками декстроамфетамин сульфата.

#### 1. Введение.

Параметры способа оценки растворения в отобранных составах-прототипах и LD описаны в данном примере. Составы прототипы, которые использовали при разработке способа, перечислены в табл. 105 106.

Состав прототипов 1, 2 (ADAIR), 4, 5 и 6

	Номер партии				
	1003/57/01	1003/141/01	1003/57/04	1003/57/05	1003/57/06
№ прототипа	1	2 (ADAIR)	4	5	6
<b>Компонент</b>	<b>% наполн.</b>				
Декстроамфетамин сульфат	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
Полоксамер P124		37,8			
Gelucire 48/16		28,4		56,7	
Kelcogel CGHA		28,4	37,8		
КМЦ 7Н3SF					
Kolliphor EL					56,7
Luxura	37,8				
Kolliphor RH40			56,2		
Xantural 75					37,8
Kollisolv 124	56,7				
Оболочка капсулы и размер	желатин, размер 3				
Всего	100	100	100	100	100

## 2. Методика анализа.

Условия анализа, приведенные в способе USP для анализа таблеток декстроамфетамин сульфата, USP39 (см. приложение А), использовали в качестве базиса при разработке подходящего способа растворения для анализа и сравнения LD с прототипами 1, 2, 4, 5 и 6.

По результатам указанных начальных работ по разработке был установлен набор параметров способа растворения, который приведен в приложении F. Подвижную фазу и условия подготовки реагентов, указанные в данном предварительном способе, использовали во время работ по разработке, если в последующих разделах не указано иное.

## 3. Разработка способа.

### 3.1. Растворение 10 мг LD, n=6, в 0,01M HCl с использованием аппарата 1.

Проводили начальный анализ способа разработки с использованием аппарата для растворения USP 1 и 10 мг IR таблеток LD Вагг, содержащих декстроамфетамин сульфат.

Условия растворения, используемые в разделе растворения 3.1:

Аппарат для растворения	аппарат USP I
Тип фильтра	40 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01M HCl
Объем среды	500 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образцов	1,5 мл (фильтр не заменяли) напрямую в пробирку.
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость	100 об./мин

Наблюдения во время растворения: По завершении испытания сохранялось небольшое количество таблетки.

Условия ВЭЖХ, используемые в разделе растворения 3.1:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм, SN/USHR009398 (колонка для разработки способа)
Расход	- 1,5 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 40°C
Длина волны детектирования	- 210 нм
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза
Цикл	- 20 мин

Таблица 106

## 10 мг LD в 0,01 М HCl в аппарате 1

Время (мин)	% высвобождения							
	Сосуд 1	Сосуд 2	Сосуд 3	Сосуд 4	Сосуд 5	Сосуд 6	Среднее	СОС
5	27,10	27,63	29,51	30,76	24,71	25,33	27,5	8,5
10	44,05	45,44	52,32	52,16	42,32	42,48	46,5	9,9
15	58,80	60,36	66,95	71,93	55,81	56,21	61,7	10,4
20	72,99	81,80	81,01	90,40	69,47	68,12	77,3	11,1
30	98,56	103,49	98,68	100,83	96,74	92,27	98,4	3,9
45	100,55	103,48	98,37	100,52	102,39	95,56	100,1	2,8

## 3.2. Условия ВЭЖХ при разработке способа.

Начальные результаты исследования растворения в аппарате 1, описанного в разделе 3.1, получали на колонке для разработки способа. Следующей стадией разработки способа ВЭЖХ было приобретение новых специальных колонок для проекта и проверки эффективности и воспроизводимости условий способа.

## Условия ВЭЖХ, используемой в разделе 3.2:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм, SN/ USNH041812 (#632)
Расход	- 1,5 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 40°C
Длина волны детектирования	- 210 нм
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза 1
Цикл	- 20 мин

Хроматографическая оценка новой колонки показала, что новые колонки подходили для использования. Единственным различием между колонкой для разработки способа и новыми колонками заключалось в том, что время удерживания основного пика в новых колонках составляло примерно 14 мин, а не 11 мин.

## 3.3. Растворение прототипов 1, 4, 5 и 6 в 0,01 М HCl с использованием аппарата 1.

Проводили начальный анализ способа разработки прототипов с использованием аппарата для растворения USP 1 и прототипов 1, 4, 5 и 6.

## Условия растворения, используемые в разделе растворения 3.1:

Аппарат для растворения	Аппарат USP I
Тип фильтра	40 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01М HCl
Объем среды	500 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	1,5 мл (фильтр не заменяли) напрямую в пробирку.
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость	100 об./мин

## Описание.

Анализ каждого прототипа проводили в трех повторностях.

## Прототип 1.

После завершения растворения оболочка капсул и основная часть содержимого капсул растворялись. Таким образом, для анализа отбирали все временные интервалы. Тем не менее из-за проблем, связанных с тем, что гуаровая камедь забивала колонку, анализ ВЭЖХ проводили только для временных точек 5 и 10 мин.

## Прототипы 4, 5 и 6.

После завершения растворения только небольшая часть капсул растворялась, поэтому анализировали только временную точку 45 мин.

## Условия ВЭЖХ, используемые для растворения 3.1:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм, SN/USHR009398 (колонка для разработки способа)
Расход	- 1,5 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 40°C
Длина волны	- 210 нм
детектирования	
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза
Цикл	- 20 мин

Таблица 107

## 10 мг прототипа 1 в 0,01 М HCl в аппарате 1

Название образца	% высвобождения	Среднее высвобождение, %	% ОСО
прототип 1 5 минут, сосуд 1	6,31		
прототип 1 5 минут, сосуд 2	5,79		
прототип 1 5 минут, сосуд 3	5,81	6,0	4,9
прототип 1 10 минут, сосуд 1	20,19		
прототип 1 10 минут, сосуд 2	19,42		
прототип 1 10 минут, сосуд 3	24,93	21,5	13,9

Таблица 108

## 10 мг прототипа 4 в 0,01 М HCl в аппарате 1

Название образца	% высвобождения	Среднее высвобождение, %	% ОСО
прототип 4 45 минут, сосуд 4	43,99		
прототип 4 45 минут, сосуд 5	53,62		
прототип 4 45 минут, сосуд 6	48,85	48,8	9,9

Таблица 109

## 10 мг прототипа 5 в 0,01М HCl в аппарате 1

Название образца	% высвобождения	Среднее высвобождение, %	% ОСО
прототип 5 45 минут, сосуд 1	15,69		
прототип 5 45 минут, сосуд 2	14,31		
прототип 5 45 минут, сосуд 3	12,05	14,0	13,1

Таблица 110

## 10 мг прототипа 6 в 0,01М HCl в аппарате 1

Название образца	% высвобождения	Среднее высвобождение, %	% ОСО
прототип 6 45 минут, сосуд 4	23,46		
прототип 6 45 минут, сосуд 5	22,75		
прототип 6 45 минут, сосуд 6	29,35	25,2	14,4

3.4. Растворение 10 мг LD и 30 мг прототипа 2 в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 30DPM.

Исследовали растворение ADAIR с использованием аппарата 3, оборудованного качающимся цилиндром. Снова выбирали начальную скорость погружения 30DPM (погружения в минуту) с учетом предыдущего опыта использования.

Условия растворения, используемые в разделе 3.4:

Аппарат для растворения	аппарат USP III
Тип фильтра	40/35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01М HCl
Объем среды	250 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	2 мл (фильтр не заменяли)
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость погружения	30 погружений в минуту
Размер сита	840 микрон

Наблюдения во время растворения: Таблетки во всех сосудах растворялись за 5-10 мин, на дне сосуда осаждался мелкодисперсный оранжевый порошок.

Условия ВЭЖХ, используемые в разделе 3.4:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм, SN/ USNH041816 (#661)
Расход	- 2 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 50°C
Длина волны	- 210 нм
детектирования	
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза
Цикл	- 16 минут

Таблица 111

10 мг LD в оболочке размера 00, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 30DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	72,08	75,48	70,75	91,13	73,10	79,37	77,0	9,8
10	95,00	94,65	98,16	102,09	93,24	103,50	97,8	4,3
15	105,76	104,63	107,04	103,03	103,40	110,52	105,7	2,6
20	106,05	104,55	107,16	102,55	103,20	110,57	105,7	2,8
30	105,30	103,82	106,62	102,05	102,80	109,77	105,1	2,7
45	104,82	103,63	105,84	101,26	101,97	108,97	104,4	2,7

Таблица 112

30 мг прототипа 2 в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 30DPM спр. № 1050/109

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	28,77	25,95	23,12	18,41	20,48	18,01	22,46	19,2
10	59,97	57,43	53,93	49,84	55,04	52,40	54,77	6,6
15	79,85	79,86	74,91	72,57	73,50	72,43	75,52	4,6
20	89,34	93,57	91,09	85,29	88,49	89,14	89,49	3,1
30	96,10	100,76	101,23	97,44	99,28	99,53	99,06	2,0
45	97,56	102,63	102,41	100,61	100,33	100,85	100,73	1,8

3.5. Растворение 10 мг LD и 30 мг прототипа 2, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM.

С учетом результатов, описанных в разделе 3.4, дополнительно исследовали влияние скорости погружения на скорость растворения и % выделения LD, изменяя скорость погружения от 30DPM до 5DPM. Помимо анализа LD при 5 DPM, LD помещали в желатиновые капсулы размера 0 для воспроизведения влияния оболочки капсулы на скорость растворения и выделение в %.

Условия растворения, используемые в разделе 3.5:

Аппарат для растворения	Аппарат USP III
Тип фильтра	40/35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01М HCl
Объем среды	250 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	2 мл (фильтр не заменяли)
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость погружения	5 погружений в минуте
Размер сита	840 микрон

Наблюдения во время растворения: через 5-15 мин наблюдали образование мелкодисперсной дисперсии.

Через 15 мин в сосудах 1, 2 и 6 растворение проходило полностью, а во всех остальных сосудах сохранялось небольшое количество остатка.

Через 20 мин в сосудах 3 и 4 происходило полное растворение.

Через 30-45 мин в сосуде 5 сохранялось небольшое количество остатка.

Условия ВЭЖХ, используемые в разделе 3:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм, SN/ USNH041816 (#661)
Расход	- 2,0 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 50°C
Длина волны	- 210 нм
детектирования	
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза 1
Цикл	- 15 минут

Таблица 113

10 мг LD, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	46,83	43,22	42,60	44,77	33,82	51,57	43,8	13,4
10	72,42	71,19	69,82	69,21	57,96	80,11	70,1	10,2
15	102,00	103,47	96,36	92,35	90,72	103,47	98,1	5,8
20	107,28	107,61	105,04	104,30	105,88	109,17	106,5	1,7
30	109,00	109,28	104,99	109,35	109,54	108,85	108,5	1,6
45	109,14	109,52	105,08	110,77	109,71	109,02	108,9	1,8

Таблица 114

10 мг LD в оболочке размера 00, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	15,10	14,54	11,49	13,61	15,90	23,27	15,7	25,7
10	51,03	27,53	38,56	42,72	44,83	57,31	43,7	23,6
15	87,47	49,53	75,68	80,62	78,24	94,37	77,7	19,8
20	106,31	70,66	98,63	101,77	102,70	106,34	97,7	13,9
30	108,89	99,28	104,67	108,42	108,87	106,70	106,1	3,5
45	108,61	109,54	104,74	108,33	108,93	106,11	107,7	1,7

Таблица 115

30 мг прототипа 2 в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	6,96	3,70	4,71	2,95	1,61	3,88	4,0	45,3
10	27,21	12,77	14,86	9,36	5,33	12,03	13,6	54,7
15	50,04	31,21	36,48	18,76	20,48	27,51	30,7	37,5
20	75,22	67,03	62,85	47,91	52,63	54,68	60,1	16,9
30	91,71	90,43	87,05	76,45	83,36	80,63	84,9	6,9
45	95,50	95,64	97,67	92,59	98,59	97,54	96,3	2,2

3.6. Растворение 10 мг таблеток в оболочках размера 00, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM в колонке Gemini.

Эксперимент, который проводили в разделе 3.9, повторяли с использованием новой колонки

Gemini.

Условия растворения, используемые в разделе 3.10:

Устройство для растворения	Аппарат USP III
Тип фильтра	40/35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01М HCl
Объем среды	250 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	2 мл (фильтр не заменяли)
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость погружения	5 погружений в минуту
Размер сита	840 микрон

Наблюдения во время растворения: В оболочке капсулы образовывалась трещина через 2 мин. Через 5 мин оболочка капсулы частично растворялась, и открывалось содержимое таблетки. Через 10 мин оболочка полностью растворялась, таблетки уменьшались в размере. Через 15 мин размер таблеток еще больше снижался. Через 20 мин в сосудах 4 и 5 происходило полное растворение. Через 30-45 мин полное растворение наблюдали в сосудах 1, 2, 3 и 6.

Условия ВЭЖХ, используемые в разделе 3.10:

Колонка	-	Phenomenex, Gemini C18 5 мкм, 110А, 150 мм x 4,6 мм, SN: 557080-5 BN: 5520-87 (колонка для разработки способа)
Расход	-	1,5 мл/мин
Объем пробы	-	20 мкл
Температура колонки	-	50°C
Длина волны	-	210 нм
детектирования		
Подвижная фаза	-	100% подвижная фаза
Цикл	-	10 минут

Таблица 116

10 мг LD в оболочке размера 00, n=6, в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM в колонке Gemini

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	15,94	7,36	9,36	27,53	30,43	11,36	17	57,4
10	43,31	36,01	31,69	57,94	66,76	33,37	44,8	32,1
15	65,88	75,00	52,41	85,59	94,59	57,73	71,9	22,7
20	87,51	95,44	71,85	96,28	101,53	83,01	89,3	12,1
30	94,38	100,68	97,96	97,37	101,65	99,53	98,6	2,7
45	94,11	100,55	99,36	96,35	100,72	100,14	98,5	2,7

3.7. Сравнительные исследования растворения LD и ADAIR при 5DPM.

Проводили сравнительное исследование LD и ADAIR при 5DPM.

Таблица 117

10 мг LD в 0,01 М HCl с использованием аппарата 3 при 5DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	15,94	7,36	9,36	27,53	30,43	11,36	17,0	57,4
10	43,31	36,01	31,69	57,94	66,76	33,37	44,8	32,1
15	65,88	75,00	52,41	85,59	94,59	57,73	71,9	22,7
20	87,51	95,44	71,85	96,28	101,53	83,01	89,3	12,1
30	94,38	100,68	97,96	97,37	101,65	99,53	98,6	2,7
45	94,11	100,55	99,36	96,35	100,72	100,14	98,5	2,7

Таблица 118

10 мг ADAIR (1003/141/01) в 0,01 М НСl с использованием аппарата 3  
при 5DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	3,61	3,44	3,88	3,98	2,63	4,04	3,6	14,7
10	13,95	20,41	20,14	13,56	8,62	24,23	16,8	34,1
15	49,45	59,67	50,79	40,31	38,83	42,73	47,0	16,8
20	76,31	82,97	73,18	63,35	70,13	67,84	72,3	9,5
30	101,39	102,58	94,24	87,26	94,84	88,41	94,8	6,7
45	110,13	105,82	102,41	98,25	102,52	96,63	102,6	4,8

Таблица 119

10 мг ADAIR (1003/141/01) в 0,01 М НСl с использованием аппарата 3  
при 30 DPM

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	30,54	32,32	8,90	33,47	29,34	29,33	27,3	33,6
10	75,13	76,33	64,44	71,62	79,22	71,27	73,0	7,1
15	92,78	95,89	96,81	90,52	99,38	92,97	94,7	3,4
20	98,68	101,63	107,96	97,42	107,70	99,12	102,1	4,6
30	98,51	101,32	107,98	97,88	106,92	98,72	101,9	4,4
45	97,67	100,57	107,60	97,22	106,29	98,35	101,3	4,5

### 3.8. Сравнительные исследования растворения LD и ADAIR.

Исследования, которые проводили с использованием аппарата 1 в разделе 3.3, не включали ADAIR, который не относился к составам-прототипам, препятствующим злоупотреблению, анализируемым в тот момент, при этом способ с использованием аппарата III был наиболее эффективным для сравнения различных исследуемых составов.

После решения о дальнейшем исследовании состава ADAIR его изучали способом с использованием аппарата I. Получали профили растворения ADAIR в начальных условиях и после хранения в течение 8 недель при 40°C и относительной влажности 75%. Для каждого условия проводили растворение в двух повторностях, что давало общее количество 12 исследуемых лекарственных форм. Результаты приведены ниже в таблицах и графически изображены на фиг. 13.

Растворение 10 мг ADAIR, n=6, в 0,01М НСl с использованием аппарата 1.

Условия растворения, используемые в исследовании растворения в разделе 3.1:

Аппарат для растворения	Аппарат USP I
Тип фильтра	35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01М НСl
Объем среды	500 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	1,5 мл (фильтр не заменяли) напрямую в пробирку.
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость	100 об./мин

Наблюдения во время растворения: После завершения исследования сохранялся комковатый белый твердый остаток.

Условия ВЭЖХ, используемые в исследовании растворения в разделе 3.8:

Колонка	- Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 4,6 x 250 мм
Расход	- 1,5 мл/мин
Объем пробы	- 100 мкл
Температура колонки	- 40°C
Длина волны детектирования	- 210 нм
Подвижная фаза	- 100% подвижная фаза
Цикл	- 20 мин

Таблица 120

Среднее высвобождение в % для препарата А ADAIR в начальных условиях

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	5,40	4,86	7,72	7,23	5,91	3,61	5,8	26,3
10	32,11	26,69	42,44	36,66	34,40	19,76	32,0	24,8
15	55,73	54,89	59,48	58,74	52,90	55,39	56,2	4,4
20	74,18	70,27	75,44	80,76	68,27	71,47	73,4	6,1
30	95,04	94,42	99,27	98,98	88,76	91,94	94,7	4,3
45	105,83	107,89	107,90	108,03	102,95	105,42	106,3	1,9

Таблица 121

Среднее высвобождение в % для препарата В ADAIR  
в начальных условиях

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	3,92	6,55	8,21	5,68	5,75	6,66	6,1	23,1
10	18,37	32,46	29,63	25,98	27,23	29,89	27,3	18,0
15	50,06	55,45	53,28	56,69	48,56	53,75	53,0	5,9
20	66,53	70,61	69,63	74,05	68,20	76,45	70,9	5,2
30	90,88	83,88	89,88	94,94	84,36	94,24	89,7	5,3
45	105,70	110,55	97,94	110,79	96,56	108,48	105,0	6,0

Таблица 122

Среднее высвобождение в % для препарата А ADAIR  
в условиях 40°C 75% отн.вл.

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	2,71	4,51	4,85	3,20	4,63	5,73	4,3	26,2
10	11,95	24,04	21,95	20,93	26,36	20,44	20,9	23,5
15	40,17	41,83	46,02	45,29	47,61	42,94	44,0	6,4
20	58,35	56,55	59,43	59,89	64,10	64,27	60,4	5,2
30	79,74	81,55	77,67	79,70	80,94	82,05	80,3	2,0
45	98,76	100,49	99,92	99,08	100,47	103,33	100,3	1,6

Таблица 123

Среднее высвобождение в % для препарата В ADAIR  
в условиях 40°C 75% отн.вл.

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	3,59	5,91	4,75	5,27	2,58	2,46	4,3	29,5
10	19,08	27,84	14,35	28,60	20,87	21,08	22,0	24,7
15	39,84	44,30	45,13	46,57	42,97	45,98	44,1	5,6
20	59,35	62,74	62,34	64,91	64,22	62,78	62,7	3,1
30	81,53	78,58	82,18	81,97	82,37	84,60	81,9	2,4
45	98,20	98,44	106,23	98,96	103,44	99,70	100,8	3,2

Таблица 124

Среднее высвобождение в % для LD

ВРЕМЯ (мин)	СОСУД 1	СОСУД 2	СОСУД 3	СОСУД 4	СОСУД 5	СОСУД 6	Среднее	% ОСО
5	27,10	27,63	29,51	30,76	24,71	25,33	27,5	8,5
10	44,05	45,44	52,32	52,16	42,32	42,48	46,5	9,9
15	58,80	60,36	66,95	71,93	55,81	56,21	61,7	10,4
20	72,99	81,80	81,01	90,40	69,47	68,12	77,3	11,1
30	98,56	103,49	98,68	100,83	96,74	92,27	98,4	3,9
45	100,55	103,48	98,37	100,52	102,39	95,56	100,1	2,8

## 4. Заключение.

На основании результатов, полученных в данном исследовании, и предыдущих исследований препятствия злоупотреблению (AD) можно однозначно заключить, что аппарат 3 в большей степени подходил для анализа широкого спектра AD составов, чем аппарат 1, и, таким образом, его использовали во время фазы разработки проекта для определения предпочтительного состава для дальнейшей работы. Были разработаны параметры способа, приведенные в приложении F.

После выбора ADAIR в качестве состава для дальнейшей работы его исследовали с использованием аппарата 1 для сравнения с профилем LD. Полученные данные показывали полное высвобождение АФИ из состава ADAIR через 45 мин, а из LD через 30 мин.

Небольшая временная задержка была ожидаемой вследствие того, что для высвобождения состава требовалось разрушение оболочки капсул ADAIR.

Результаты, полученные при растворении ADAIR в аппарате 1, были сопоставимы с LD, показаны эквивалентные профили растворения. Способ описан в приложении G.

#### Приложение А

Протокол: Оценка составов декстроамфетамина сульфата с немедленным высвобождением, препятствующим злоупотреблению.

##### 1. Введение.

Данный протокол разработан для оценки физических и химических барьеров, препятствующих злоупотреблению, включая доступность для экстракции, инъекции и измельчения (для препятствия вдыханию), в различных условиях. Результаты данной оценки позволят выбрать предпочтительный прототип с лучшими характеристиками для дополнительной разработки конечного состава декстроамфетамина с немедленным высвобождением, препятствующего злоупотреблению.

##### 2. Задачи.

Оценка относительной доступности обработки/злоупотребления для новых прототипов 10 мг капсул IR д.-амф. с жидким наполнителем (в которых использовалась технология Abusolve™) и сравнение с родственным продуктом сравнения (при необходимости).

Следует отметить, что FDA не издавало специальные регулирующие инструкции для неопиатных лекарственных средств, и, таким образом, испытания, включенные в данный протокол, были взяты из руководства FDA для опиоидов с соответствующими изменениями (см. руководство FDA: опиоиды, препятствующие злоупотреблению - оценка и классификация, апрель, 2015 г.). Также см. изданное в марте 2016 г. руководство FDA "Общие принципы оценки препятствия злоупотреблению твердыми пероральными непатентованными опиоидными лекарственными продуктами", из которого были взяты соответствующие элементы и подходы.

##### 3. Материалы.

Все используемые материалы должны быть отмечены в лабораторном журнале и указаны совместно с результатами в итоговом отчете. Записанная информация должна включать название материала, поставщика, источник, номер партии, срок годности и номер полученного исходного материала, при необходимости.

##### 4. Оборудование.

Лабораторная посуда класса А.

Кофемолка.

Аналитические весы с точностью до 5/6 знака.

Водяные бани для обработки ультразвуком и встряхивания.

Сита (различных размеров) и встряхиватель сит.

Вытяжной шкаф.

Ступки и пестики.

Шприц Луер-лок (нельзя использовать черные шприцы или шприцы с резиновыми прокладками).

Иглы 18 29 калибра для шприцев.

Различные фильтры.

Аналитическое оборудование должно быть подготовлено, откалибровано и содержаться перед использованием согласно нормативной документации лаборатории. Информация об используемом оборудовании (включая производителя и модель) отмечается в лабораторных журналах или на рабочих листах в случае необходимости. При необходимости можно использовать дополнительное оборудование, которое нужно фиксировать соответствующим образом.

##### 5. Ведение документации.

Отчеты обо всех аналитических процедурах следует записывать в специальных лабораторных журналах проекта. В отчете, включающем полную информацию обо всех результатах и последующей оценке по критериям приемлемости, должны быть проверены правильность записи и вычислений перед подачей. Кроме того, если это возможно, то во всех испытаниях, включающих обработку лекарственной формы (такую как использование в шприце), следует получать видеозаписи и статические изображения и приобщать их к отчету.

##### 6. Способы анализа.

Некоторые способы оценки основаны на визуальном наблюдении/физической оценке; для других требуется анализ количества лекарственного вещества. Используемые способы анализа основаны на фармакопейных способах анализа декстроамфетамина, для которых была установлена селективность в его отношении и в дальнейшем может требоваться лишь частичная валидация на поздних стадиях разработки. В тех случаях, когда это указано, способ применяют (и модифицируют при необходимости) для определения содержания в % анализируемого вещества или профиля высвобождения в % для декстро-

амфетамина сульфата, если это возможно.

Уровень экстракции декстроамфетамина сульфата в продуктах-прототипах IR-ADF определяют способом ВЭЖХ, описанным в дополнении I, а в препарате сравнения, 10 мг таблетках декстроамфетамина сульфата Вагг, - существующим описанным в USP способом исследования таблеток.

#### 7. План оценки.

Способы препятствия злоупотреблению, включающему физическую/химическую обработку, в данном протоколе оценивают для следующих составов-прототипов:

Компонент	мг/капсула		
	Прототип 2	Прототип 3	Прототип 7
Декстроамфетамина сульфат	10	10	10
Полоксамер 124	70	-	-
Gelucire 48/16	52,5	122,5	-
Kelcogel GCHA	52,5	52,5	-
Kolliphor EL	-	-	122,5
КМЦ 7Н3SF			52,5
Оболочка капсулы и размер	Желатиновая, размер 3	Желатиновая, размер 3	Желатиновая, размер 3
Общая наполняемая масса (мг)*	185	185	185

\* Конечная наполняемая масса должна быть подтверждена экспериментально.

10 мг таблетки декстроамфетамина сульфата Вагг также должны быть изучены в качестве препарата сравнения в рамках той же стратегии исследования.

Все анализы проводят поэтапно, начиная с анализа "фазы I" всех трех прототипов IR-ADF и препарата сравнения, и постепенно переходят к более разрушительным способам механической и химической обработки, если это возможно, во время анализов "фазы II" допущенных прототипов, для которых были продемонстрированы соответствующие характеристики AD (см. раздел 8 для критериев оценки). Испытания, которые проводили в обеих указанных фазах, приведены в следующей таблице.

Исследуемая характеристика	Тип исследования/условия	Фаза
<b>Физические барьеры, препятствующие измельчению</b>	Тест на необходимость предварительной термической обработки	I
	Тест в кофемолке	I
	Измельчение с агентами, увеличивающими сыпучесть	II
<b>Барьеры, препятствующие экстракции</b>	Экстракция в небольших и крупных объемах растворителей из 1 группы	I
	Экстракция в небольших и крупных объемах растворителей из 2 группы	II
<b>Барьеры, препятствующие использованию в шприце</b>	Тест на возможность использования в шприце в воде в условиях окружающей среды и горячей воде с использованием иглы 26 калибра	I
	Тест на возможность использования в шприце в воде в условиях окружающей среды и горячей воде с использованием игл 18-28 калибров	II
	Тест на возможность использования в шприце расплавленного продукта	II
	Тест на возможность использования в шприце с использованием многократного фильтрования	II

Исследование устойчивости к злоупотреблению, включающему физическую и химическую обработку.

Во всех испытаниях используют цельные лекарственные формы. Физические испытания проводят в двух повторностях, а все другие испытания в трех повторностях. Если результаты физических испытаний плохо воспроизводятся, то следует проводить третье испытание.

7.1. Испытания физических барьеров, препятствующих злоупотреблению, включающему дробление, нарезание или измельчение.

Каждое испытание в данном разделе должно включать пять цельных лекарственных форм. Все про-

тотипы, а также препарат-сравнения должны быть испытаны в исследованиях фазы I. Следует записывать любые наблюдения, такие как невозможность измельчения материала или его прохождения через сито из-за сходства с воском или другие физические характеристики. Если это возможно, следует включать видеозаписи/изображения.

#### А. Исследования фазы I.

##### 1. Установление требований для предварительной термической обработки.

Способ: Получают одну цельную лекарственную форму. Удаляют оболочку скальпелем так быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочки измельчают в кофемолке в течение 5 мин. Если размер измельченного продукта составляет менее 1 мм, то предварительную термическую обработку не проводят. В иных случаях предварительную термическую обработку проводят во время всех последующих анализов.

##### 2. Измельчение в кофемолке.

Способ: Если требуется предварительная термическая обработка, то замораживают лекарственные формы в бытовом холодильнике в течение 24 ч. Удаляют оболочки скальпелем так быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочек измельчают в кофемолке в течение 1 мин. Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая их в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

#### В. Исследования фазы II.

В исследованиях фазы II использовали только те составы-прототипы, которые удовлетворяли критериям оценки, описанным в разделе 8, или были согласованы с Alcobra. Оценка продукта сравнения не требовалась.

##### 1. Измельчение с усилителями сыпучести (вещества, увеличивающие сыпучесть).

Способ: Если требуется предварительная термическая обработка, то замораживают лекарственные формы в бытовом холодильнике в течение 24 ч. Удаляют оболочки скальпелем так быстро, насколько это возможно, переносят содержимое в ступку с минимальными возможными потерями вещества. Добавляют 0,2 г агента, увеличивающего сыпучесть, затем немедленно измельчают в течение 5 мин. Используемые агенты, увеличивающие сыпучесть: хлорид натрия и тальк. Повторно определяют размер частиц и разделение АФИ/вспомогательного вещества, как описано выше.

7.2. Испытания барьеров, препятствующих злоупотреблению, включающему химическую экстракцию.

Для каждого испытания используют цельные лекарственные формы. Все прототипы и продукт сравнения должны быть изучены в исследованиях фазы I. Записывают любые наблюдения, такие как невозможность фильтрования материала из-за физических свойств и т.д. Если это возможно, следует включать видеозаписи/изображения.

**Растворители 1 группы:** вода, уксусная кислота (8%), 0,2% бикарбонат натрия, этанол (95%), газированный безалкогольный напиток (кола, кислый pH).

**Растворители 2 группы:** минеральные растворители (уайт-спирит), этанол (40%), изопропиловый спирт, метанол, ацетон, 0,1н. HCl, 0,1н. NaOH.

#### А. Исследования фазы I:

1) Экстракция в небольших объемах растворителей 1 группы в условиях окружающей среды (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл растворителя 1 группы в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в подходящую сцинтилляционную пробирку, закрывают Parafilm и встряхивают на водяной бане при температуре окружающей среды, отбирая образцы через 5, 15, 60 и 180 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследования разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ. Сначала исследуют продукт сравнения, затем анализируют составы-прототипы. Составы-прототипы, в которых концентрация АФИ превышает или равна концентрации в продукте сравнения, можно не использовать в дальнейшем анализе экстракции в горячем растворителе (см. раздел 8).

Можно проводить промежуточную стадию фильтрования через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются. В этом случае во время фильтрования открытые воронки и сосуды следует закрывать Parafilm для минимизации испарения, следует получать стандарт для определения испарения, полученный согласно способу, но отфильтрованный через Whatman, в дополнение к исследуемому стандарту или из части исследуемого стандарта.

2) Экстракция в небольших объемах горячих растворителей 1 группы (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иными способами снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл предварительно нагретого растворителя в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в подходящую сцинтилляционную пробирку, закрывают Parafilm и встряхивают на водяной бане при температуре, указанной в приложении II: табл. I, отбирают образцы через 5, 15, 60 и 180 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследования разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ, сначала анализируют продукт сравнения, затем составы-прототипы, допущенные до данной стадии, начинают с образца, отобранного через 180 мин. Если образец, отобранный через 180 мин, содержит АФИ в концентрации, превышающей или равно препарату сравнения, то дополнительные испытания не требуются.

Как и ранее, можно проводить промежуточную стадию фильтрования через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются.

3) Экстракция в 100 мл растворителей 1 группы при температуре окружающей среды (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают примерно в 10 мл растворителя 1 группы в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в мерную колбу или другой подходящий сосуд, добавляют растворитель до общего объема 100 мл, закрывают Parafilm и помещают на плиту смесителя, при скорости перемешивания 50 об/мин, отбирают образцы через 5, 15, 60 и 180 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследования разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ. Сначала исследуют продукт сравнения, затем анализируют составы-прототипы. Составы-прототипы, в которых концентрация АФИ превышает или равна концентрации в продукте сравнения, можно не использовать в дальнейшем анализе экстракции в горячем растворителе (см. раздел 8).

Как и ранее, можно проводить промежуточную стадию фильтрования через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются.

4) Экстракция в 100 мл растворителей 1 группы при повышенной температуре (каждый образец получают в трех повторностях).

Если образцы удовлетворяют критериям исследования при комнатной температуре (раздел 3), повторяют испытания с использованием растворителей, предварительно нагретых для соответствующей температуры, указанной в дополнении II: табл. II.1.

В. Исследования фазы II.

Повторяют процедуры согласно инструкциям, описанным выше для фазы I, для всех растворителей 2 группы с использованием соединения сравнения и прототипов, удовлетворяющим критериям или одобренным Alcobga по иным причинам.

7.3. Исследование барьеров, препятствующих использованию в шприце.

Для каждого испытания используют цельные лекарственные формы как продукта сравнения, так и составов-прототипов. Записывают любые наблюдения, такие как невозможность отбора материала из-за физических свойств и т.д. Если это возможно, следует включать видеозаписи/изображения.

Таблица с калибрами игл приведена в дополнении III: табл. III.1.

А. Исследования фазы I.

1) Возможность использования в шприце после подготовки в воде в условиях окружающей среды и горячей воде (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 26 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 с или до выравнивания давления в шприце. Если в шприц отобрано 1 мл образца или более и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступное для инъекции, путем ВЭЖХ.

Если образцы удовлетворяют критериям испытания при комнатной температуре, указанным в разделе 8 (выход <5%), повторяют эксперимент с водой, нагретой до 90-95°C.

В. Исследования фазы II.

Только те составы-прототипы, которые удовлетворяют критериям в исследованиях фазы I или допущены Alcobga по иным причинам, следует анализировать в исследованиях фазы II.

1) Возможность использования в шприцах с иглами различного калибра после подготовки в воде (каждый образец получают в трех повторностях)

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе,

затем измельчают в 10 мл растворителя при температуре окружающей среды в течение 5 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 18 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 секунд или до выравнивания давления в шприце. Если в шприц отобрано 1 мл образца или более, и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступное для инъекции, путем ВЭЖХ.

Повторяют описанную выше процедуру, пытаются отобрать жидкость через 0,22 мкм фильтр, тампон хлопковой ваты и сигаретный фильтр. Для каждого используемого фильтра следует готовить свежий образец.

Повторяют описанный выше эксперимент с использованием более узких игл для любых образцов, которые могли быть отобраны в шприц через иглу 18 калибра, и проводят анализ для игл 20 и 23 калибра, если выделенное количество АФИ превышает 5%.

Если образцы удовлетворяют критериям исследования при комнатной температуре, повторяют эксперимент с растворителем, нагретым до 90-95°C.

#### 2) Тепловая обработка - температура плавления (Каждый образец получают в двух повторностях)

Способ: Помещают измельченное содержимое лекарственной формы на предметное стекло и нагревают на плитке, предпочтительно с индикатором температуры, до плавления. Определяют температуру плавления и исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглы 18, 20, 26 и 28 калибра. Если смесь не может быть отобрана в шприц, то дальнейшее использование более узких игл не требуется. Предварительно взвешивают шприц, а затем отводят плунжер шприца на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 с или до установления равновесного давления в шприце. Взвешиванием измеряют относительное количество материала, поступающего в шприц.

3) Возможность использования в шприце после подготовки в воде и многократного фильтрования (каждый образец получают в трех повторностях)/

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 18 калибра (или может ли она быть допущена Alcobra с учетом предыдущих исследований). Помещают сигаретный фильтр в ступку и оставляют для абсорбции жидкости. Вводят иглу в сигаретный фильтр, отводят плунжер шприца на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 с или до установления равновесного давления в шприце. Если в шприц отобрано примерно 1 мл образца или более и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем удаляют иглу из сигаретного фильтра и вводят содержимое шприца в сосуд подходящего размера. Повторяют процесс фильтрования еще два раза или до тех пор, пока жидкость не стала прозрачной. Если при этом образуется прозрачный раствор, вводят его в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступное для инъекции (путем ВЭЖХ). Если прозрачный раствор не образуется после трех стадий фильтрования, прекращают испытание и не анализируют раствор.

#### 8. Целевые критерии оценки.

Испытание	Описание	Целевые критерии
<b>Физическая обработка</b>	% выделения АФИ после пропускания через 500 мкм сито (кофемолка и использование агента, увеличивающего сыпучесть)	<10%
<b>Химическая экстракция</b>	Количество экстрагированного АФИ (момент времени, растворитель, объем, температура)	Для информации, < чем препарат сравнения
<b>Возможность использования в шприце</b>	Количество АФИ (масса и объем), доступное для использования в шприце (растворитель, температура, калибр иглы, фильтр)	<5%

#### Дополнение I

Условия способа.

Значения массы и объема приведены исключительно для ознакомления и могут быть модифицированы при условии, что конечная рабочая концентрация и отношения компонентов остаются неизменными.

Примечание: Дополнительные стадии фильтрования, разбавление и защитные колонки могут требоваться для предотвращения повреждения систем ВЭЖХ и получения результатов в рамках валидированного диапазона способа.

1	Реагенты		
	Трифторуксусная кислота	для ВЭЖХ ( $\geq 99,0\%$ ) или эквивалент	
	Вода	для ВЭЖХ или эквивалент	
	Ацетонитрил	для ВЭЖХ или эквивалент	
	Гидроксид аммония	чистый для анализа или эквивалент	
2	Безопасность		
	Декстроамфетамин сульфат	См. COSHH A010	
	Ацетонитрил	См. COSHH R008	
	Трифторуксусная кислота	См. COSHH R041	
	Аммиак	См. COSHH R070	
3	Условия хроматографии		
	Колонка	Phenomenex Prodigy C18, 150 x 3,0 мм, (5 мкм)	
	Защитная колонка	C18 защитная колонка при необходимости	
	Расход	0,7 мл/мин	
	Объем пробы	20 мкл	
	Температура колонки	40°C	
	Длина волны детектирования	257 нм	
	Подвижная фаза А	ТФУК: вода: ацетонитрил, 90/0,5/10 (об./об./об.) (рН 2,2)	
	Подвижная фаза В	100% ацетонитрил	
	Градиент	Время (мин)	%А %В
		0	100 0
		15	65 35
		20	0 100
		22	0 100
		23	100 0
		30	100 0
	Цикл	30 мин	

Ожидаемое Rt (декстроамфетамин сульфат) - примерно 6-7 мин.

4. Получение подвижной фазы А/разбавителя.

Растворяют 5 мл трифторуксусной кислоты в 900 мл воды.

Доводят рН до 2,2 ( $\pm 0,1$ ) гидроксидом аммония.

Добавляют 100 мл ацетонитрила и перемешивают.

Оставляют для установления равновесия при комнатной температуре перед использованием.

5. Получение подвижной фазы В.

Переносят 1000 мл ацетонитрила для ВЭЖХ в соответствующий контейнер.

6. Получение сравнительных стандартов (получают в двух повторностях).

Точно взвешивают примерно 25 мг сравнительного стандарта декстроамфетамин сульфата в 100 мл мерной колбе.

Добавляют примерно 80 мл разбавителя и обрабатывают ультразвуком до полного растворения лекарственного вещества.

Разбавляют до нужного объема разбавителем и тщательно перемешивают.

Получают стандартный раствор декстроамфетамин сульфата (0,25 мкг/мл).

7. Получение растворов образцов (получают в двух повторностях) 10 мг доза.

Помещают 5 капсул в 200 мл мерную колбу.

Добавляют примерно 160 мл разбавителя и встряхивают в течение 2 ч при 37°C.

Оставляют охлаждаться и разбавляют до нужного объема разбавителем.

Фильтруют и отбирают аликвоту через 0,45 мкм нейлоновый или GHP фильтр и анализируют в условиях, указанных в разделе 3.

8. Способ.

Пропускают подвижную фазу через систему до установления равновесия и получения устойчивого исходного уровня.

8.1. Точность системы.

Вычисляют относительное стандартное отклонение в % (% ОСО) площади пика декстроамфетамин-сульфата для шести проб стандарта 1 декстроамфетамин-сульфата. % ОСО должен составлять не более 2,0%.

Вычисляют относительное стандартное отклонение в % (% ОСО) площади пика декстроамфетамин-сульфата для каждого из рамочных стандартов во время цикла. % ОСО должен составлять не более 2,0%.

Верификация системы.

Проверяют факторы отклика площади пика декстроамфетамин-сульфата для двух проб стандарта 2 относительно двух последних проб стандарта 1. Для верификации результат для стандарта 2 должен составлять 98,0-102,0% от стандарта 1.

Ни в одном из пустых опытов с разбавителем не должны присутствовать пики, которые могут препятствовать определению декстроамфетамин-сульфата и иметь площадь более 0,5% от значения для стандарта 1.

9. Типовая последовательность.

Пустой опыт	(x2)	Подтверждают отсутствие помех
Ст.1	(x6)	Вычисляют точности системы, верификация стандарта
Ст.2	(x2)	Верификация стандарта/рамочного стандарта
Образец 1	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 3	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 4	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Ст.2	(x1)	Разделяют анализ групп образцов, включающих до 4 проб, анализом одной пробы стандарта

и т.д.

10. Вычисления.

$$\text{Количество (\% LC)} = \frac{R \text{ образец}}{R \text{ стандарт}} \times \frac{W \text{ стандарт}}{\text{стандарт DF}} \times \frac{\text{образец Df}}{N \times \text{доза}} \times P_{\text{ст}} \times 1000$$

где R образец - площадь пика декстроамфетамин-сульфата на хроматограмме образца (мЕОП-с);  
R стандарт - средняя площадь пика для рамочных стандартов декстроамфетамин-сульфата (мЕОП-с);

W стандарт - масса рамочного стандарта (мг);

P стандарт - чистота стандарта (%);

образец Df - объем колбы с образцом (мл);

стандарт DF - объем колбы со стандартом (мл);

N - число капсул, используемых для получения образца.

### Дополнение II

Таблица II.1

Температуры кипения растворителей и температуры экстракции  
(см. оценку риска RA058)

Растворитель	Температура кипения (°C)	Предложенная температура экстракции (°C)	Ссылка COSHH*	Категория COSHH*
Ацетон	56	50	R218	III
Метанол	64,7	50	R035	III
Минеральный растворитель (уйт-спирит)	65**	50	R172	III
95% этанол	78	60	R095	I
IPA	82	60	R092	III
Вода/газированный безалкогольный напиток	100	90	R143	I
0,1н. HCl	100	90	R031	III
0,1н. NaOH	100	90	R061	II
0,2% бикарбонат натрия	100	90	R147	I
8% уксусная кислота	118	90	R032	I

\*Согласно SOP-EHS-0563.

\*\*Заниженная оценка из-за низкой температуры вспышки.

## Дополнение III

Таблица III.I

## Калибры игл и внутренние диаметры

Калибр иглы	Внутренний диаметр*
18	0,84
20	0,60
23	0,34
26	0,26
28	0,18

\*Согласно таблице калибров игл Sigma UK. Точные внутренние диаметры могут отличаться между производителями.

## Приложение В

Дополнение к протоколу для оценки составов декстроамфетамина сульфата с немедленным высвобождением, препятствующих злоупотреблению.

## 1. Введение.

Данное дополнение к протоколу включает несколько испытаний, помимо тех, что указаны в исходном протоколе. Результаты данных испытаний вместе с результатами испытаний, описанных в исходном протоколе, позволят выбрать ведущий прототип с наилучшими характеристиками для дальнейшей разработки в качестве конечного ADF-IR-д.-амф.

## 2. Задачи.

Оценка относительной доступности обработки/злоупотребления для новых прототипов 10 мг капсул IR д.-амф. с жидким наполнителем (в которых используют технологию Abusolve™) и сравнение с родственным продуктом сравнения (при необходимости).

Следует отметить, что FDA не издавало специальные регулирующие инструкции для неопиатных лекарственных средств, и, таким образом, испытания, включенные в данное дополнение к протоколу, были взяты из руководства FDA для опиоидов с соответствующими изменениями (см. руководство FDA: опиоиды, препятствующие злоупотреблению - оценка и классификация, апрель, 2015 г.). Также см. изданное в марте 2016 г. руководство FDA "Общие принципы оценки препятствия злоупотреблению твердыми пероральными непатентованными опиоидными лекарственными продуктами", из которого были взяты соответствующие элементы и подходы.

## 3. Материалы.

Все используемые материалы должны быть отмечены в лабораторном журнале и указаны совместно с результатами в итоговом отчете. Записанная информация должна включать название материала, поставщика, источник, номер партии, срок годности и номер полученного исходного материала, при необходимости.

## 4. Оборудование.

Лабораторная посуда класса А.

Аналитические весы с точностью до 5/6 знака.

Водяные бани для обработки ультразвуком и встряхивания.

Сита (различных размеров) и встряхиватель сит.

Вытяжной шкаф.

Ступки и пестики.

Шприц Луер-Лок (нельзя использовать черные шприцы или шприцы с резиновой прокладкой).

Иглы для шприцев 18, 26 калибра.

Различные фильтры.

Аналитическое оборудование должно быть подготовлено, откалибровано и содержаться перед использованием согласно нормативной документации лаборатории. Информация об используемом оборудовании (включая производителя и модель) отмечается в лабораторных журналах или на рабочих листах в случае необходимости. При необходимости можно использовать дополнительное оборудование, которое нужно фиксировать соответствующим образом.

## 5. Ведение документации.

Отчеты обо всех аналитических процедурах следует записывать в специальных лабораторных журналах проекта. В отчете, включающем полную информацию обо всех результатах и последующей оценке по критериям приемлемости, должны быть проверены правильность записи и вычислений перед подачей. Кроме того, если это возможно, то во всех испытаниях, включающих обработку лекарственной формы (такую как использование в шприце), следует получать видеозаписи и статические изображения и приобщать их к отчету.

## 6. Способы анализа.

Некоторые способы оценки основаны на визуальном наблюдении/физической оценке; для других требуется анализ количества лекарственного вещества. Используемые способы анализа основаны на фармакопейных способах анализа декстроамфетамина, для которых была установлена селективность в

его отношении и в дальнейшем может требоваться лишь частичная валидация на поздних стадиях разработки. В тех случаях, когда это указано, способ применяют (и модифицируют при необходимости) для определения содержания в % анализируемого вещества или профиля высвобождения в % для декстроамфетамина сульфата, если это возможно.

Уровень экстракции декстроамфетамина сульфата определяют способом ВЭЖХ, описанным в дополнении I для продуктов-прототипов IR-ADF.

#### 7. План оценки.

Способы препятствия злоупотреблению, включающему физическую/химическую обработку, в данном протоколе оценивают для следующих составов-прототипов.

Компонент	мг/капсула
	Прототип 2
Декстроамфетамина сульфат	10
Полоксамер 124	70
Gelucire 48/16	52,5
Kelcogel GCHA	52,5
Kolliphor EL	-
КМЦ 7Н3SF	
Оболочка капсулы и размер	Желатиновая, размер 3
Общая наполняемая масса (мг)*	185

\*Конечная наполняемая масса должна быть подтверждена экспериментально.

10 мг таблетки декстроамфетамина сульфата Вагг также должны быть изучены в качестве препарата сравнения в рамках той же стратегии исследования (если необходимо).

Исследование устойчивости к злоупотреблению, включающему физическую и химическую обработку.

Во всех испытаниях используют цельные лекарственные формы прототипа 2. Физические испытания проводят в двух повторностях, а все другие испытания - в трех повторностях. Если результаты физических испытаний плохо воспроизводятся, то следует проводить третье испытание.

#### 7.1. Исследование возможности использования в шприце.

Только для состава прототипа 2 и препарата сравнения.

Возможность использования в шприце с иглами различного калибра после подготовки в воде в условиях окружающей среды и горячей воде (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 5 мл воды при температуре окружающей среды в течение периода времени вплоть до 30 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, является ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 26 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 5 мл, поддерживая максимальное давление в течение 30 секунд или до установления равновесного давления в шприце. Если в шприц отобрано примерно 1 мл образца или более, и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступное для инъекции, путем ВЭЖХ.

Повторяют процедуру из раздела 7.1 с использованием воды, нагретой до 90-95°C.

Повторяют описанный выше эксперимент с водой в условиях окружающей среды и нагретой водой с использованием игл меньшего калибра (18, 20 и 23 калибра).

#### 7.2. Исследование злоупотребления, включающего химическую экстракцию.

Только для состава прототипа 2 и препарата сравнения.

1) Экстракция в небольших объемах 0,2% раствора бикарбоната натрия в условиях окружающей среды (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным образом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 5 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в подходящую синтиллиационную пробирку, закрывают Parafilm и встряхивают на водяной бане при температуре окружающей среды, отбирают образец через 60 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследования разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ.

Можно проводить промежуточную стадию фильтрования через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются. В этом случае во время фильтрования откры-

тые воронки и сосуды следует закрывать Parafilm для минимизации испарения, следует получать стандарт для испарения, полученный согласно способу, но отфильтрованный через Whatman, в дополнение к исследуемому стандарту или из части исследуемого стандарта.

Повторяют эксперимент с использованием 2 мл 0,2% раствора бикарбоната натрия в условиях окружающей среды.

2) Экстракция в небольших объемах горячего 0,2% раствора бикарбоната натрия (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 5 мл предварительного нагретого 0,2% раствора бикарбоната натрия в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в подходящую сцинтилляционную пробирку, закрывают Parafilm и встряхивают на водяной бане при температуре, указанной в дополнении II: табл. II.1, отбирают образцы через 60 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследования разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ.

Как и ранее, можно проводить промежуточную стадию фильтрации через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются.

Повторяют эксперимент с использованием 2 мл нагретого 0,2% раствора бикарбоната натрия.

### 7.3. Исследование экстракции в этаноле.

Только для состава прототипа 2

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным образом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл 95% раствора этанола в течение 5 мин или до гомогенности. Фильтруют образец через 0,45 мкм нейлоновый фильтр в круглодонную колбу. Выпаривают этанол путем переноса круглодонной колбы, содержащей раствор, в лабораторный стакан, заполненный водой и размещенный на плитке.

Наблюдают, описывают и фотографируют полученную смесь.

Если полученная смесь по консистенции похожа на порошок, то ее используют для оценки инсuffляции.

## Приложение С

Дополнение к протоколу для оценки составов декстроамфетамина сульфата с немедленным высвобождением, препятствующих злоупотреблению.

### 1. Введение.

Компания Alcobra наняла Encap Drug Delivery (Encap) для разработки нового состава декстроамфетамина сульфата (д.-амф.), препятствующего злоупотреблению (ADF), с целью получить профиль растворения, сравнимый с одобренными 10 мг таблетками декстроамфетамина сульфата с немедленным высвобождением (IR) Waгг. На основании результатов ранних работ по разработке и начальной оценки 3 состава-прототипа были выявлены как наиболее многообещающие для дальнейшей более глубокой оценки свойств, препятствующих злоупотреблению. Данное дополнение к протоколу включает несколько испытаний, помимо тех, что указаны в исходном протоколе. Результаты данных испытаний вместе с результатами испытаний, описанных в исходном протоколе, позволят выбрать ведущий прототип с наилучшими характеристиками для дальнейшей разработки в качестве конечного ADF-IR-д.-амф.

### 2. Задачи.

Оценка относительной доступности обработки/злоупотребления для новых прототипов 10 мг капсул IR д.-амф. с жидким наполнителем (в которых использовалась технология Abusolve™) и сравнение с родственным продуктом сравнения (при необходимости).

Следует отметить, что FDA не издавало специальные регулирующие инструкции для неопиатных лекарственных средств, и, таким образом, испытания, включенные в данное дополнение к протоколу, были взяты из руководства FDA для опиоидов с соответствующими изменениями (см. руководство FDA: опиоиды, препятствующие злоупотреблению - оценка и классификация, апрель, 2015 г.). Также см. изданное в марте 2016 г. руководство FDA "Общие принципы оценки препятствия злоупотреблению твердыми пероральными непатентованными опиоидными лекарственными продуктами", из которого были взяты соответствующие элементы и подходы.

### 3. Материалы.

Все используемые материалы должны быть отмечены в лабораторном журнале и указаны совместно с результатами в итоговом отчете. Записанная информация должна включать название материала, поставщика, источник, номер партии, срок годности и номер полученного исходного материала, при необходимости.

### 4. Оборудование.

Лабораторная посуда класса А.

Аналитические весы с точностью до 5/6 знака.

Водяные бани для обработки ультразвуком и встряхивания.

Сита (различных размеров) и встряхиватель сит.

Вытяжной шкаф.

Ступки и пестики.

Шприц Луер-Лок (нельзя использовать черные шприцы или шприцы с резиновыми прокладками).

Иглы для шприцев 18 26 калибра.

Различные фильтры.

Бытовая терка.

Микроволновая печь.

Печь.

Аналитическое оборудование должно быть подготовлено, откалибровано и содержаться перед использованием согласно нормативной документации лаборатории. Информация об используемом оборудовании (включая производителя и модель) отмечается в лабораторных журналах или на рабочих листах в случае необходимости. При необходимости можно использовать дополнительное оборудование, которое нужно фиксировать соответствующим образом.

#### 5. Ведение документации.

Отчеты обо всех аналитических процедурах следует записывать в специальных лабораторных журналах проекта. В отчете, включающем полную информацию обо всех результатах и последующей оценке по критериям приемлемости, должны быть проверены правильность записи и вычислений перед подачей. Кроме того, если это возможно, то во всех испытаниях, включающих обработку лекарственной формы (такую как использование в шприце), следует получать видеозаписи и статические изображения и приобщать их к отчету.

#### 6. Способы анализа.

Некоторые способы оценки основаны на визуальном наблюдении/физической оценке; для других требуется анализ количества лекарственного вещества. Используемые способы анализа основаны на фармакопейных способах анализа декстроамфетамина, для которых была установлена селективность в его отношении и в дальнейшем может требоваться лишь частичная валидация на поздних стадиях разработки. В тех случаях, когда это указано, способ применяют (и модифицируют при необходимости) для определения содержания в % анализируемого вещества или профиля высвобождения в % для декстроамфетамина сульфата, если это возможно.

Уровень экстракции декстроамфетамина сульфата определяют способом ВЭЖХ, описанным в дополнении I для продуктов прототипов IR-ADF.

#### 7. План оценки.

Способы препятствия злоупотреблению, включающему физическую/химическую обработку, в данном протоколе оценивают для следующих составов-прототипов.

Компонент	мг/капсула
	Прототип 2
Декстроамфетамина сульфат	10
Полоксамер 124	70
Gelucire 48/16	52,5
Kelcogel GCHA	52,5
Оболочка капсулы и размер	Желатиновая, размер 3
Общая наполняемая масса (мг)*	185

\*Конечная наполняемая масса должна быть подтверждена экспериментально.

10 мг таблетки декстроамфетамина сульфата Вагг также должны быть изучены в качестве препарата сравнения в рамках той же стратегии исследования (если необходимо).

Исследование устойчивости к злоупотреблению, включающему физическую и химическую обработку.

Во всех испытаниях используют цельные лекарственные формы прототипа 2. Физические испытания проводят в двух повторностях, а все другие испытания в трех повторностях. Если результаты физических испытаний плохо воспроизводятся, то следует проводить третье испытание.

7.1. Исследование физических барьеров, препятствующих злоупотреблению, включающему дробление, нарезание или измельчение.

Каждое испытание в данном разделе должно включать пять цельных лекарственных форм. Следует проводить испытания прототипа 2, а также препарата сравнения. Следует записывать любые наблюдения, такие как невозможность измельчения материала или его прохождения через сито из-за сходства с воском или другие физические характеристики. Если это возможно, следует включать видеозаписи/изображения.

##### 1) Влияние предварительной тепловой обработки.

Способ: Предварительно нагревают лекарственные формы в печи, установленной на 105°C, в течение

ние 24 ч. Удаляют оболочки скальпелем настолько быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочки измельчают в кофемолке в течение 1 мин. Изучают капсулы после измельчения в течение 1 мин и, если считают, что размер частиц может быть дополнительно понижен, продолжают измельчать в кофемолке в течение периода времени вплоть до 5 мин в целом и отмечают точную продолжительность в лабораторном журнале.

Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая его в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

Повторяют описанный выше эксперимент, предварительно обрабатывая лекарственные формы в микроволновой печи на полной мощности (700-800 Вт) в течение 4 мин (если продолжительность нахождения капсул в микроволновой печи должна быть больше или меньше 4 мин, то ее отмечают в лабораторном журнале).

#### 2) Влияние использования различной домашней утвари.

Способ: Замораживают лекарственные формы в бытовом холодильнике в течение 24 ч. Удаляют оболочки скальпелем настолько быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочки протирают содержимое капсул через небольшую бытовую терку. Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая его в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

Повторяют описанный выше эксперимент с использованием лезвия скальпеля для тонкого нарезания содержимого капсул.

#### 3) Измельчение в кофемолке (Увеличение продолжительности измельчения).

Способ: Замораживают лекарственные формы в бытовом холодильнике в течение 24 ч. Удаляют оболочки скальпелем настолько быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочек измельчают в кофемолке в течение 5 мин. Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая его в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

#### 4) Влияние охлаждения в сухом льду.

Способ: Замораживают лекарственные формы в сухом льду в течение 10 мин. Осторожно удаляют оболочки скальпелем настолько быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочек измельчают в кофемолке в течение 1 мин, добавляя достаточное количество гранул сухого льда для поддержания содержимого в охлажденном состоянии. Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая его в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

#### 5) Влияние охлаждения измельчителя.

Способ: Помещают часть измельчителя, в которой размещают капсулы, в холодильник на час. Замораживают лекарственные формы в холодильнике в течение 24 ч. Осторожно удаляют оболочки скальпелем настолько быстро, насколько это возможно, затем сразу после удаления оболочек измельчают в кофемолке в течение 1 мин. Определяют распределение частиц по размерам для содержимого 5 капсул, высыпая его в следующую просеивающую установку: 1000, 500, 250 и 106 мкм. Можно попытаться дополнительно измельчить крупные частицы, разминая их пальцами.

Механически встряхивают просеивающую установку в течение 5 мин и определяют, проходит ли материал через сито. Взвешивают материал, проходящий через каждое сито.

Определяют разделение АФИ/вспомогательного вещества при необходимости: исследуют материал в каждом сите. Вычисляют примерную общую массу капсулы и уровень выделения АФИ в %, если через сито прошло достаточное количество материала для анализа.

#### 7.2. Исследование возможности использования в шприце.

Только для состава прототипа 2 и препарата сравнения.

1) Возможность использования в шприцах с иглами различного калибра после подготовки в воде (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают формы пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в лекарственной форме, затем измельчают в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение 5 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 18 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 10 мл, поддерживая максимальное давление до тех пор, пока весь раствор, который доступен для использования в шприце, не будет отобран в шприц. Если поддающееся измерению количество образца отобрано в шприц и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступного для инъекции, путем ВЭЖХ.

Повторяют описанную выше процедуру, пытаясь отобрать жидкость через сигаретный фильтр. Для каждого используемого фильтра следует получать свежий образец.

Повторяют описанный выше эксперимент с использованием более узких игл для любых образцов, которые могли быть отобраны в шприц через иглу 18 калибра, с использованием игл 20, 23 и 26 калибра, если выделенное количество АФИ превышает 5%.

Повторяют исследование возможности использования в шприце в воде, нагретой до 90-95°C.

2) Возможность использования в шприце в воде с использованием нескольких капсул.

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в 3 лекарственных формах, затем измельчают в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение 5 мин или до получения гомогенного раствора. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 18 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 10 мл, поддерживая максимальное давление до тех пор, пока весь раствор, который доступен для использования в шприце, не будет отобран в шприц. Если поддающееся измерению количество образца отобрано в шприц и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступного для инъекции, путем ВЭЖХ.

Повторяют эксперимент в воде, нагретой до 90-95°C.

3) Возможность использования в шприце в воде после интенсивного измельчения лекарственных форм.

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в 1 лекарственной форме, затем измельчают в 10 мл воды при температуре окружающей среды в течение 30 мин, фотографируют смесь каждые 5 мин измельчения. Исследуют, становится ли смесь достаточно текучей, чтобы она могла быть отобрана в шприц Луер-Лок через иглу 26 калибра. Отводят плунжер шприца на отметку 10 мл, поддерживая максимальное давление до тех пор, пока весь раствор, который доступен для использования в шприце, не будет отобран в шприц. Если поддающееся измерению количество образца отобрано в шприц, и он является достаточно текучим, чтобы его можно было вытеснить через иглу (для инъекции), то затем вводят содержимое шприца в мерную колбу подходящего размера и разбавляют разбавителем для анализа до соответствующей концентрации. Оценивают количество АФИ, доступного для инъекции, путем ВЭЖХ.

#### 7.3. Исследование злоупотребления, включающего химическую экстракцию.

Только для состава прототипа 2 и препарата сравнения.

1) Экстракция в небольших объемах 40% этанола и 95% этанола в условиях окружающей среды (каждый образец получают в трех повторностях).

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 5 мл 40% этанола в течение 5 мин или до гомогенности. Переносят полученную суспензию в подходящую сцинтилляционную пробирку, закрывают Parafilm и встряхивают на водяной бане при температуре окружающей среды, отбирают образцы через 60 мин. Фильтруют образец через 0,45 мкм фильтр в колбу и разбавляют до соответствующей концентрации стандартным для данного способа исследованием разбавителем. Количественно оценивают концентрацию АФИ путем ВЭЖХ.

Можно проводить промежуточную стадию фильтрации через фильтровальную бумагу Whatman (например, класса 4), если 0,45 мкм фильтры забиваются. В этом случае во время фильтрации открытые воронки и сосуды следует закрывать Parafilm для минимизации испарения, следует получать стандарт для исследования испарения, полученный согласно способу, но отфильтрованный через Whatman, в дополнение к исследуемому стандарту или из части исследуемого стандарта.

Повторяют описанный выше эксперимент с использованием 95% этанола.

7.4. Исследование экстракции в скипидаре и/или 0,2% бикарбонате натрия.

Только для состава прототипа 2 и препарата сравнения.

Способ: Разрушают форму пестиком в ступке или иным способом снижают размер частиц в дозе, затем измельчают в 10 мл растворе скипидара в течение 5 мин или до гомогенности. Фильтруют образец через 0,45 мкм нейлоновый фильтр в круглодонную колбу. Выпаривают скипидар путем переноса круглодонной колбы, содержащей раствор, в лабораторный стакан, заполненный водой, размещенный на плитке.

Наблюдают, описывают и фотографируют полученную смесь.

Если полученная смесь по консистенции похожа на порошок, то проводят оценку инсuffляции.

Повторяют эксперимент, экстрагируя лекарственные формы в 0,2% растворе бикарбоната натрия.

#### Приложение D

Дополнение к протоколу для оценки возможности курения составов декстроамфетамина сульфата с немедленным высвобождением, препятствующих злоупотреблению.

##### 1. Введение.

Данный протокол разработан для оценки физических барьеров в прототипе 2, препятствующих злоупотреблению, включающему курение. Результаты этой оценки должны позволить выбрать ведущий прототип с наилучшими характеристиками для дальнейшей разработки конечного ADF-IR д.-амф.

##### 2. Задачи.

Оценка относительной доступности обработки/злоупотребления, включающему курение, для новых прототипов 10 мг капсул IR д.-амф. с жидким наполнителем и сравнение с родственным продуктом сравнения (при необходимости).

Следует отметить, что FDA не издавало специальные регулирующие инструкции для неопиатных лекарственных средств, и, таким образом, испытания, включенные в данное дополнение к протоколу, были взяты из руководства FDA для опиоидов с соответствующими изменениями (см.: руководство FDA: опиоиды, препятствующие злоупотреблению - оценка и классификация, апрель, 2015 г.). Также см. изданное в марте 2016 г. руководство FDA "Общие принципы оценки препятствия злоупотреблению твердыми пероральными непатентованными опиоидными лекарственными продуктами", из которого были взяты соответствующие элементы и подходы.

##### 3. Материалы.

Все используемые материалы должны быть отмечены в лабораторном журнале и указаны совместно с результатами в итоговом отчете. Записанная информация должна включать название материала, поставщика, источник, номер партии, срок годности и номер полученного исходного материала, при необходимости.

##### 4. Оборудование.

Лабораторная посуда класса А.

Аналитические весы с точностью до 5/6 знака.

Вытяжной шкаф.

Различные фильтры.

Песчаная баня.

Колбонагреватель.

Калиброванный термометр.

Охлаждающее устройство.

Аналитическое оборудование должно быть подготовлено, откалибровано и содержаться перед использованием согласно нормативной документации лаборатории. Информация об используемом оборудовании (включая производителя и модель) отмечается в лабораторных журналах или на рабочих листах в случае необходимости. При необходимости можно использовать дополнительное оборудование, которое нужно фиксировать соответствующим образом.

##### 5. Ведение документации.

Отчеты обо всех аналитических процедурах следует записывать в специальных лабораторных журналах проекта. В отчете, включающем полную информацию обо всех результатах и последующей оценке по критериям приемлемости, должны быть проверены правильность записи и вычислений перед подачей. Кроме того, если это возможно, то во всех испытаниях, включающих обработку лекарственной формы, следует получать видеозаписи и статические изображения и приобщать их к отчету.

##### 6. Способы анализа.

Некоторые способы оценки основаны на визуальном наблюдении/физической оценке; для других требуется анализ количества лекарственного вещества. Используемые способы анализа основаны на фармакопейных способах анализа декстроамфетамина, для которых была установлена селективность в его отношении и в дальнейшем может потребоваться лишь частичная валидация на поздних стадиях разработки. В тех случаях, когда это указано, способ применяют (и модифицируют при необходимости) для определения содержания в % декстроамфетамина сульфата, если это возможно.

Уровень экстракции декстроамфетамина сульфата определяют способом ВЭЖХ, описанным в до-

полнении I, для прототипа IR-ADF и актуальным способом исследования таблеток согласно USP для препарата сравнения, 10 мг таблеток декстроамфетамина сульфата Вагг.

#### 7. План оценки.

Способы препятствия злоупотреблению, включающему физическую/химическую обработку, в данном протоколе оценивают для следующего состава-прототипа:

Компонент	мг/капсула
	Прототип 2
Декстроамфетамина сульфат	10
Полоксамер 124	70
Gelucire 48/16	52,5
Kelcogel GCHA	52,5
Оболочка капсулы и размер	Желатиновая, размер 3
Общая наполняемая масса (мг)*	185

\*Конечная наполняемая масса должна быть подтверждена экспериментально.

10 мг таблетки декстроамфетамина сульфата Вагг также должны быть изучены в качестве препарата сравнения в рамках той же стратегии исследования.

Исследование устойчивости к злоупотреблению, включающему физическую обработку.

Во всех испытаниях используют три цельные лекарственные формы. Испытания проводят в двух повторностях. Если результаты испытаний плохо воспроизводятся, то следует проводить третье испытание.

7.1. Исследование барьеров, препятствующих возможности курения (для определения, возможно ли злоупотребление таблетками и капсулами декстроамфетамина, включающее курение).

Процесс "курения" лекарственного средства включает использование источника тепла, достаточно-го для локального испарения части лекарственного средства посредством сублимации, в результате чего полученные пары можно вдыхать. Общепринятый способ исследования этого пути злоупотребления отсутствует, поэтому для лабораторной оценки его осуществимости был разработан следующий эксперимент, в котором потенциально летучий АФИ улавливали в закрытом сосуде.

Содержимое сосуда-коллектора и исходного нагреваемого сосуда может быть проанализировано для оценки количества содержащегося АФИ, а также для определения возможного разложения (разрушения) АФИ. Была выбрана температура 233°C, так как она соответствует температуре возгорания бумаги.

Для испытания использовали три цельные лекарственные формы как продукта сравнения, так и состава прототипа 2. Записывали любые наблюдения во время каждого испытания. Если это возможно, следует включать видеозаписи/изображения.

Барьеры, препятствующие возможности курения (образцы получают в двух повторностях): Прототип 2.

Вскрывают три цельные лекарственные формы прототипа 2 скальпелем и добавляют в 50 мл круглодонную колбу. Помещают колбу в песчаную баню, соединенную с аппаратом, как показано на фиг. 1.

Препарат сравнения.

Помещают три цельные лекарственные формы препарата сравнения в 50 мл круглодонную колбу. Помещают колбу в песчаную баню, соединенную с аппаратом, как показано на фиг. 1.

Общая процедура для прототипа 2 и препарата сравнения.

Нагревают песчаную баню до 233°C и выдерживают в течение 15 мин. Наблюдают лекарственные формы в течение этих 15 мин и получают фотографии или видеозаписи, если это возможно.

Прототип 2.

Добавляют 30 мл разбавителя в исходную колбу, содержащую капсулы, и интенсивно перемешивают. При необходимости обрабатывают ультразвуком для лучшего растворения образца. Фильтруют аликвоту полученного раствора через 0,45 мкм нейлоновый фильтр, отбрасывают первые 2 мл, затем отбирают пипеткой 1 мл полученного фильтрата в 10 мл мерную колбу и разбавляют до нужного объема разбавителем.

Изучают 25 мл круглодонную колбу-коллектор на наличие сублимированного АФИ после испарения и конденсации. Если замечают какой-либо остаток, то в колбу добавляют соответствующее количество разбавителя для исследования (например, 2-5 мл) и интенсивно перемешивают.

Препарат сравнения.

Добавляют 30 мл разбавителя в исходную колбу, содержащую таблетки препарата сравнения, и интенсивно перемешивают. При необходимости обрабатывают ультразвуком для лучшего растворения образца. Фильтруют аликвоту полученного раствора через 0,45 мкм нейлоновый фильтр, отбрасывают пер-

вые 2 мл, затем отбирают пипеткой 2 мл полученного фильтрата в 10 мл мерную колбу и разбавляют до нужного объема разбавителем.

Изучают 25 мл круглодонную колбу-коллектор на наличие сублимированного АФИ после испарения и конденсации. Если замечают какой-либо остаток, то в колбу добавляют соответствующее количество разбавителя для исследования (например, 2-5 мл) и интенсивно перемешивают.

Анализируют каждый раствор путем ВЭЖХ для количественной оценки содержания декстроамфетамина.

Способ анализа ENCAP.

2.3. Условия растворения.

2.3.1. Аппарат для растворения.

Аппарат для растворения	Аппарат USP III
Тип фильтра	40/35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	0,01M HCl
Объем среды	250 мл
Время отбора образцов	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут
Объем образцов	2 мл (фильтр не заменяют)
Температура сосуда	37°C ± 0,5°C
Скорость погружения	30 погружений в минуту
Размер сита	840 микрон

2.3.2. Условия ВЭЖХ.

Колонка	-	Gemini C18 5 мкм 110A 150 мм x 4,6 мм
Расход	-	1,5 мл/мин
Объем пробы	-	20 мкл
Температура колонки	-	50°C
Длина волны детектирования	-	210 нм
Подвижная фаза	-	100% подвижная фаза согласно разделу 2.4.2
Цикл	-	10 мин
Ожидаемое Rt	-	4,6 мин

2.4. Получение реагентов.

Значения массы и объема приведены исключительно для ознакомления и могут быть модифицированы при условии, что конечная рабочая концентрация и отношения компонентов остаются неизменными.

2.4.1. Среда для растворения: 0,01 M HCl.

0,1 M HCl, полученная путем растворения 8,5 мл хлороводородной кислоты в 800 мл воды UNQ, тщательного перемешивания и последующего доведения до нужного объема в 1000 мл мерной колбе.

Для получения 1 л 0,01 M HCl растворяют 100 мл 0,1 M HCl в 900 мл воды UNQ и тщательно перемешивают.

2.4.2. Получение подвижной фазы.

Для получения 1 л подвижной фазы:

растворяют 1,1 г 1-гептансульфоната натрия в 575 мл воды UNQ;

добавляют 25 мл разбавленной ледяной уксусной кислоты (14 мл уксусной кислоты в 100 мл воды UNQ);

добавляют 400 мл метанола;

измеряют pH полученного раствора. Приемлем pH 3,3±0,1. Если это требуется, регулируют pH соответствующим образом, добавляя по каплям ледяную уксусную кислоту.

2.5. Получение стандартного раствора (получают в двух повторностях).

Примечание: Значения массы и объема приведены исключительно для ознакомления и могут быть модифицированы при условии, что конечная рабочая концентрация остается неизменной.

Точно взвешивают 8 мг декстроамфетамина сульфата в 200 мл мерной колбе. Добавляют 150 мл среды для растворения и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин для растворения. После охлаждения разбавляют до нужного объема средой для растворения. Получают рабочий стандартный раствор декстроамфетамина сульфата. Используемые для сравнения стандартные растворы стабильны в течение 4 дней в условиях окружающей среды или при заморозке в прозрачной стеклянной посуде.

2.6. Способ растворения.

Взвешивают каждую капсулу перед анализом исключительно для информации.

Переливают 250 мл среды для растворения в каждый сосуд и оставляют для установления равновесия при 37±0,5°C.

Помещают одну капсулу во внутреннюю пробирку для образца перед прикреплением ее к держателю образца и опускают в сосуд.

Удаляют по 2 мл в каждый момент времени: через 5, 10, 15, 20, 30 и 45 мин, через канюлю, присоединенную к измерительному зонду с 40/35 мкм фильтром.

Переносят отфильтрованный раствор образца в пробирку ВЭЖХ для анализа.

#### 2.7. Способ ВЭЖХ.

Пропускают подвижную фазу через систему до установления равновесия и получения устойчивого исходного уровня.

##### 2.7.1. Точность системы.

Вычисляют относительное стандартное отклонение (ОСО) средней площади пика декстроамфетамин сульфата для шести проб стандарта 1. ОСО должен составлять не более 2%.

##### 2.7.2. Верификация стандартов.

Проверяют факторы отклика средней площади пика для двух проб стандарта 2 относительно факторов отклика двух последних проб стандарта 1. Для верификации результат для стандарта 2 должен составлять 98-102% от стандарта 1.

##### 2.7.3. Воспроизводимость во время цикла.

Вычисляют относительное стандартное отклонение (% ОСО) площади пика для каждого из рамочных стандартов во время цикла. ОСО должен составлять не более 2%.

##### 2.7.4. Специфичность.

В пустых пробах перекрытие с пиком в положении, соответствующем времени удерживания, должно составлять 1,0% или менее от средней площади пика стандарта, используемого для сравнения.

##### 2.7.5. Типовая последовательность ввода проб:

Пустой опыт	(x2)	Подтверждают отсутствие перекрытия
Стандарт 1	(x6)	Вычисляют точности системы
Стандарт 2	(x1)	Верифицируют стандарт
Образец 1a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1b	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1c	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1d	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1e	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1f	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Стандарт 2	(x1)	Разделяют анализ шести образцов анализами стандартов
Образец 2a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2b	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2c	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2d	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2e	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2f	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Стандарт 2	(x1)	Разделяют анализ шести образцов анализами стандартов
Образец 3a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
и т.д.		

#### 2.8. Вычисления.

Определяют высвобождение в % каждого продукта относительно стандартного материала при помощи следующего уравнения:

$$(\% \text{ высвобождения}) = \frac{A_{\text{обр}}}{A_{\text{ст}}} \times \frac{W_{\text{ст}}}{\text{Доза}} \times \frac{Об_{\text{обр}}}{Об_{\text{ст}}} \times P_{\text{ст}} \times 100$$

где  $A_{\text{обр}}$  - площадь пика декстроамфетамин сульфата на хроматограмме образца;

$A_{\text{ст}}$  - средняя площадь пика для проб рамочных стандартов;

$W_{\text{ст}}$  - масса рамочного стандарта (мг);

$P_{\text{ст}}$  - чистота стандарта (десятичная дробь или мг/мг);

$Об_{\text{обр}}$  - объем среды для растворения в данный момент времени (мл);

$Об_{\text{ст}}$  - коэффициент разбавления сравнительного стандарта (мл);

Доза - теоретическое содержание декстроамфетамин сульфата в одной капсуле (мг).

Вводят поправку на объем среды, удаляемой в каждый измеряемый момент времени растворения.

Указывают высвобождение в % с точностью до 1 знака после запятой для каждого отдельного сосуда.

### 3. История изменений.

#### 3.1. Новая версия, июнь 2016 г.

## Приложение Е

### 1. Задача.

Данный способ будет использоваться в исследовании растворения и анализе 10 мг капсул декстроамфетамина сульфата. Он представляет собой способ ВЭЖХ, в котором используют колонку C18 с обращенной фазой и УФ-детектирование при 210 нм.

### 2. Условия способа.

#### 2.1. Реагенты:

1-гептансульфонат натрия	-	Чистый для анализа или эквивалент
Вода	-	Для ВЭЖХ или эквивалент
Ледяная уксусная кислота	-	Для ВЭЖХ или эквивалент
Метанол	-	Для ВЭЖХ или эквивалент
Хлороводородная кислота	-	Чистая для анализа или эквивалент
Декстроамфетамина сульфат	-	Стандартный образец USP

#### 2.2. Безопасность:

1-гептансульфонат натрия	-	См. оценка COSHH R027
Вода	-	См. оценка COSHH R143
Ледяная уксусная кислота	-	См. оценка COSHH R032
Метанол	-	См. оценка COSHH R035
Хлороводородная кислота	-	См. оценка COSHH R031
Декстроамфетамина сульфат	-	См. оценка COSHH A010

### 2.3. Условия способа.

#### 2.3.1. Аппарат для растворения:

Аппарат для растворения	-	Аппарат USP I
Тип фильтра	-	35 мкм фильтр в измерительном зонде
Тип среды	-	0,01М HCl
Объем среды	-	500 мл
Время отбора образцов	-	5, 10, 15, 20, 30 и 45 минут.
Объем образца	-	1,5 мл (фильтр не заменяют)
Температура сосуда	-	37°C ± 0,5°C
Скорость	-	100 об./мин

#### 2.3.2 Условия ВЭЖХ:

Колонка	-	Zorbax Eclipse XDB-C18 5 мкм 250 мм x 4,6 мм
Расход	-	1,5 мл/мин
Объем пробы	-	100 мкл
Температура колонки	-	40°C
Длина волны детектирования	-	210 нм
Подвижная фаза	-	100% подвижная фаза
Цикл	-	20 мин
Ожидаемое Rt	-	12 мин

### 2.4. Получение реагентов.

Значения массы и объема приведены исключительно для ознакомления и могут быть модифицированы при условии, что конечная рабочая концентрация и отношения компонентов остаются неизменными.

#### 2.4.1. Среда для растворения: 0,01 М HCl.

Для получения 10 л 0,01 М HCl добавляют 8,5 мл хлороводородной кислоты в 9000 мл воды UNQ, тщательно перемешивают, затем доводят до нужного объема водой UNQ.

#### 2.4.2. Получение подвижной фазы.

Для получения 1 л подвижной фазы: растворяют 1,1 г 1-гептансульфоната натрия в 575 мл воды UNQ; добавляют 25 мл разбавленной ледяной уксусной кислоты (14 мл уксусной кислоты в 100 мл воды UNQ);

добавляют 400 мл метанола;

измеряют pH полученного раствора. Приемлем pH 3,3±0,1. Если требуется, регулируют pH соответствующим образом, добавляя по каплям ледяную уксусную кислоту.

### 2.5. Получение стандартного раствора (получают в двух повторностях).

Примечание: Значения массы и объема приведены исключительно для ознакомления и могут быть модифицированы при условии, что конечная рабочая концентрация остается неизменной.

Точно взвешивают 6 мг декстроамфетамина сульфата в 10 мл мерной колбе.

Добавляют 7 мл среды для растворения и обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин для растворения.

После охлаждения разбавляют до нужного объема средой для растворения. Получают рабочий стандартный раствор декстроамфетамина сульфата (600 мкг/мл).

Переносят 2 мл маточного раствора в 20 мл мерную колбу и доводят до нужного объема средой для растворения. Получают 60 мкг/мл стандартный раствор.

Стандартные растворы стабильны в течение 4 дней в условиях окружающей среды или замораживания в прозрачной стеклянной посуде.

#### 2.6. Способ растворения.

Взвешивают каждую капсулу перед анализом.

Убеждаются, что система отбора образцов является чистой и сухой и не содержит остаточную влагу перед использованием. Прикрепляют измерительные зонды с 35 мкм фильтрующим наконечником к каждой канюле.

Переливают 500 мл среды для растворения в каждый сосуд и оставляют для установления равновесия при  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Помещают одну капсулу в корзину и опускают в сосуд для начала исследования растворения. Устанавливают скорость лопасти на 100 об/мин.

Отбирают по 1,5 мл в каждый момент времени: через 5, 10, 15, 20, 30 и 45 мин. Все образцы следует вводить напрямую в отмеченные пробирки ВЭЖХ для анализа.

#### 2.7. Способ ВЭЖХ.

Пропускают подвижную фазу через систему до установления равновесия и получения устойчивого исходного уровня.

##### 2.7.1. Точность системы.

Вычисляют относительное стандартное отклонение (ОСО) средней площади пика декстроамфетамина сульфата для шести проб стандарта 1. ОСО должен составлять не более 2%.

##### 2.7.2. Верификация стандартов.

Проверяют факторы отклика средней площади пика для двух проб стандарта 2 относительно факторов отклика двух последних проб стандарта 1. Для верификации результат для стандарта 2 должен составлять 98-102% от стандарта 1.

##### 2.7.3. Воспроизводимость во время цикла.

Вычисляют относительное стандартное отклонение (% ОСО) площади пика для каждого из рамочных стандартов во время цикла. ОСО должен составлять не более 2%.

##### 2.7.4. Специфичность.

В пустых пробах перекрытие с пиком в положении, соответствующем времени удерживания, должно составлять 1,0% или менее от средней площади пика стандарта, используемого для сравнения.

##### 2.7.5. Типовая последовательность ввода проб

Пустой опыт	(x2)	Подтверждают отсутствие перекрытия
Стандарт 1	(x6)	Вычисляют точности системы
Стандарт 2	(x1)	Верифицируют стандарт
Образец 1a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1b	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1c	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1d	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1e	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 1f	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Стандарт 2	(x1)	Разделяют анализ шести образцов анализами стандартов
Образец 2a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2b	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2c	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2d	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2e	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Образец 2f	(x1)	Один раствор образца, одна проба
Стандарт 2	(x1)	Разделяют анализ шести образцов анализами стандартов
Образец 3a	(x1)	Один раствор образца, одна проба
и т.д.		

#### 2.8. Вычисления.

Определяют высвобождение в % для каждого продукта относительно стандартного материала при помощи следующего уравнения:

$$(\% \text{ высвобождения}) = \frac{A_{\text{обр}}}{A_{\text{ст}}} \times \frac{W_{\text{ст}}}{\text{Доза}} \times \frac{\text{Об}_{\text{обр}}}{\text{Об}_{\text{ст}}} \times P_{\text{ст}} \times 100$$

где  $A_{\text{обр}}$  - площадь пика декстроамфетамина сульфата на хроматограмме образца;

$A_{\text{ст}}$  - средняя площадь пика для проб рамочных стандартов;

$W_{\text{ст}}$  - масса рамочного стандарта (мг);

$P_{\text{ст}}$  - чистота стандарта (десятичная дробь или мг/мг);

$\text{Об}_{\text{обр}}$  - объем среды для растворения в данный момент времени (мл);

$\text{Об}_{\text{ст}}$  - коэффициент разбавления стандарта (мл);

Доза - теоретическое содержание декстроамфетамина сульфата в одной капсуле (мг).

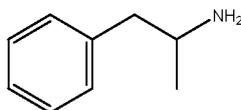
Вводят поправку на объем среды, удаляемой в каждый измеряемый момент уровня растворения.

Указывают высвобождение в % с точностью до одного знака после запятой для каждого отдельного сосуда.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав, препятствующий злоупотреблению, содержащий лекарственное средство, поллоксамер, водорастворимый анионный полисахарид и сложный эфир ПЭГ;

где лекарственное средство представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль;

указанный поллоксамер представляет собой поллоксамер 124;

указанный водорастворимый анионный полисахарид представляет собой геллановую камедь и

указанный сложный эфир ПЭГ представляет собой полиоксилстеарат; и

где отношение поллоксамер 124:геллановая камедь:полиоксилстеарат составляет примерно 40:30:30.

2. Состав, препятствующий злоупотреблению, по п.1, содержащий 33-43 мас.% поллоксамера; 24-32 мас.% водорастворимого анионного полисахарида и 24-32 мас.% сложного эфира ПЭГ.

3. Состав, препятствующий злоупотреблению, по п.1 или 2, содержащий от примерно 10 до примерно 50 мг указанного лекарственного средства.

4. Состав, препятствующий злоупотреблению, по п.1 или 2, содержащий стандартную дозу 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 или 50 мг лекарственного средства.

5. Состав, препятствующий злоупотреблению, по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что по меньшей мере 80% указанного лекарственного средства высвобождается в раствор в течение 45 мин.

6. Состав, препятствующий злоупотреблению, по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанное лекарственное средство представляет собой S-энантиомер или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Состав, препятствующий злоупотреблению, по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что указанное лекарственное средство представляет собой декстроамфетамин или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Состав, препятствующий злоупотреблению, по любому из пп.1-7, отличающийся тем, что указанное лекарственное средство представляет собой сульфатную соль.

9. Состав, препятствующий злоупотреблению, по любому из пп.1-8, выполненный в форме капсулы.

10. Состав, препятствующий злоупотреблению, по п.9, отличающийся тем, что капсула содержит желатин.

11. Применение состава, препятствующего злоупотреблению, по любому из пп.1-10 для получения композиции для лечения синдрома дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) у субъекта.

12. Применение по п.11, где субъект представляет собой взрослого.

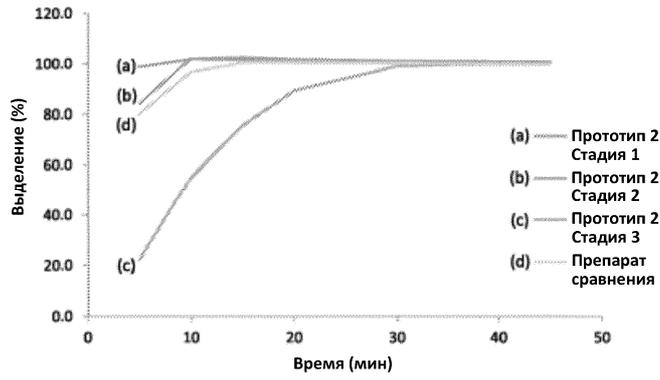
13. Применение по п.11, где субъект представляет собой субъекта детского возраста.

14. Способ получения состава, препятствующего злоупотреблению, по п.9 или 10, включающий:

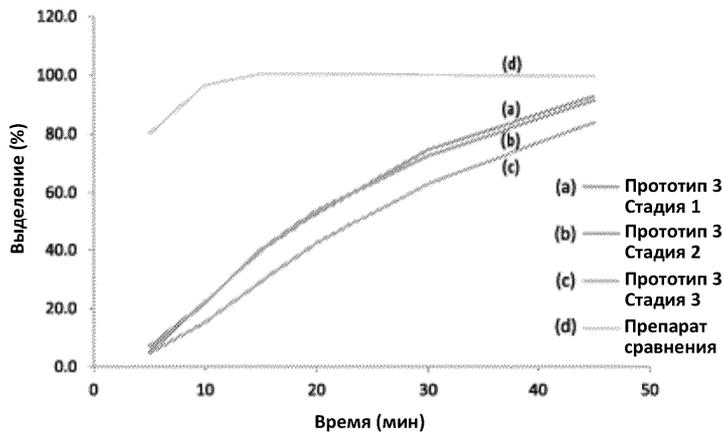
(1) смешивание лекарственного средства и поллоксамера, водорастворимого анионного полисахарида и сложного эфира ПЭГ;

(2) наполнение капсулы смесью, полученной на стадии (1); и

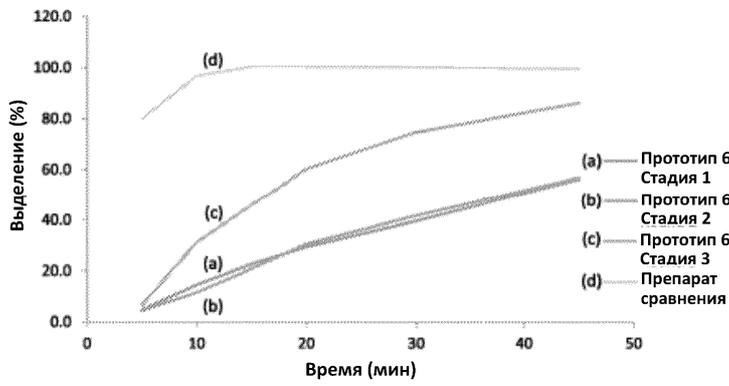
(3) сушку капсулы.



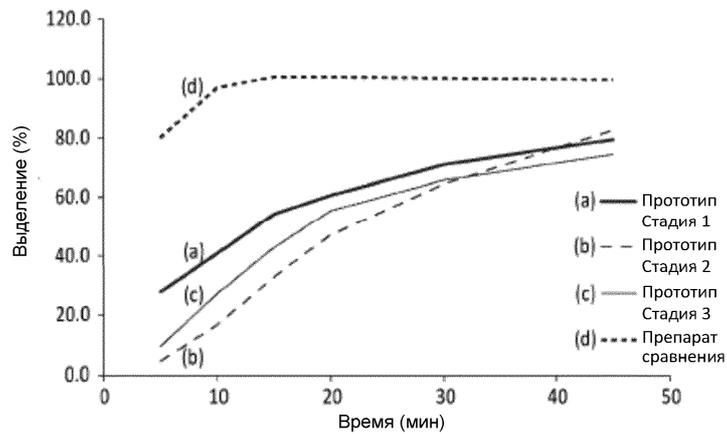
Фиг. 1



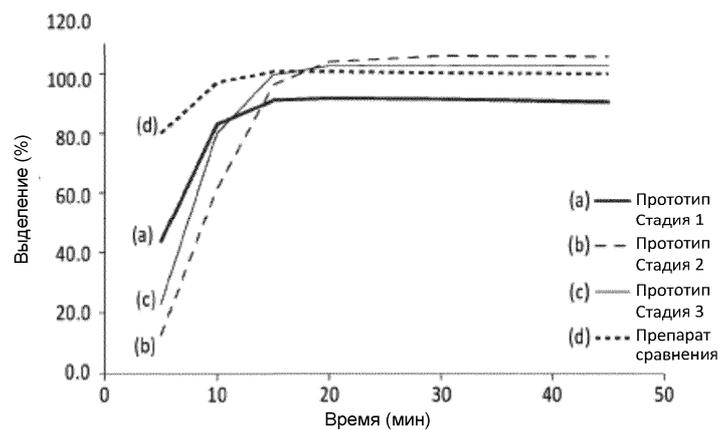
Фиг. 2



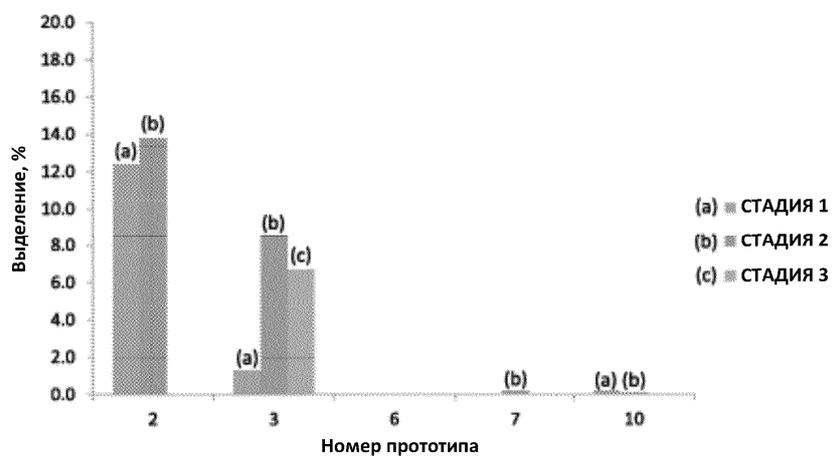
Фиг. 3



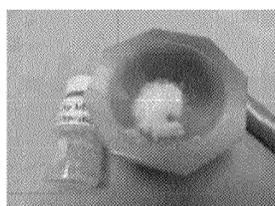
Фиг. 4



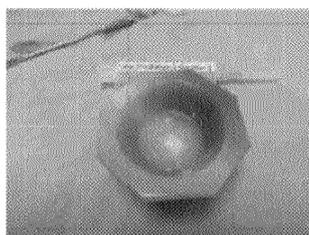
Фиг. 5



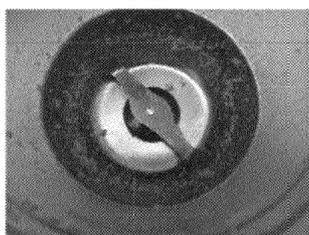
Фиг. 6



Фиг. 7

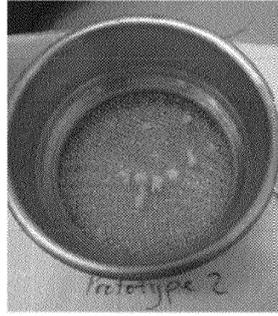


Фиг. 8

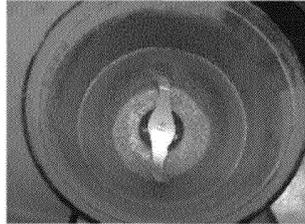


Фиг. 9А

039416



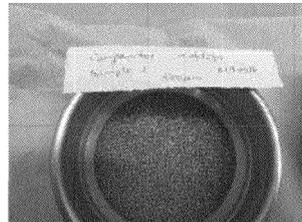
Фиг. 9В



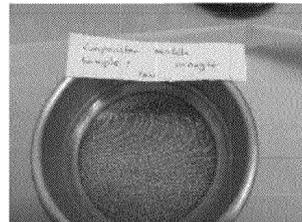
Фиг. 10А



Фиг. 10В



Фиг. 10С

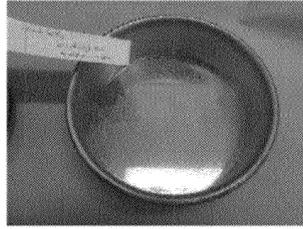


Фиг. 10D

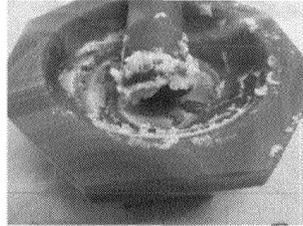


Фиг. 10Е

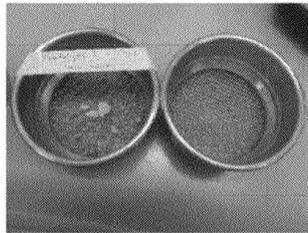
039416



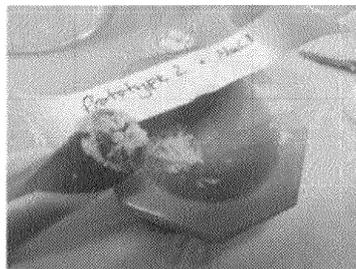
Фиг. 10F



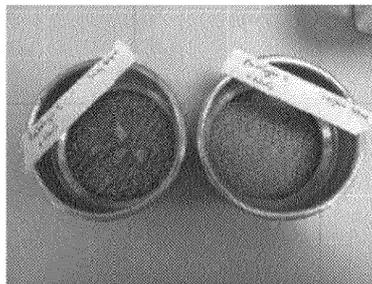
Фиг. 11А



Фиг. 11В



Фиг. 12А

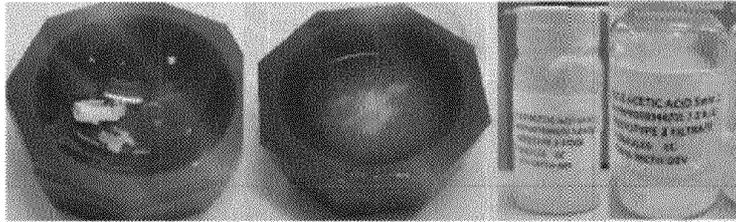


Фиг. 12В



Фиг. 13А

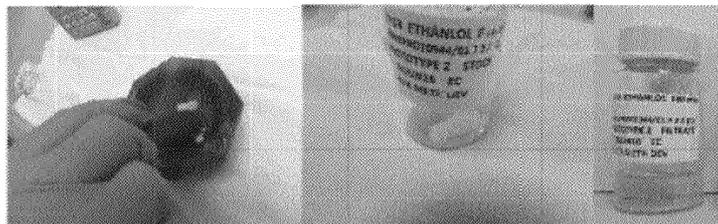
039416



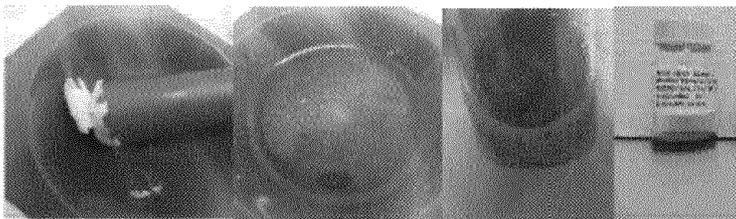
Фиг. 13В



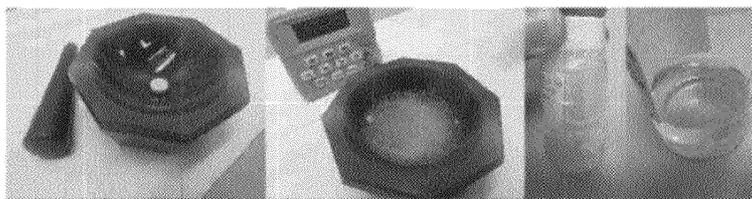
Фиг. 13С



Фиг. 13D



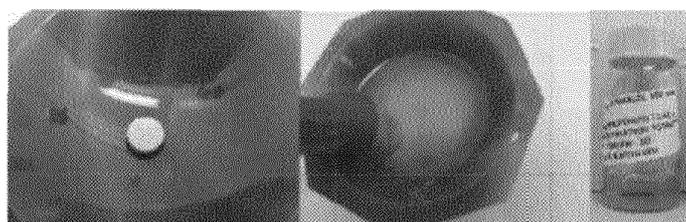
Фиг. 13Е



Фиг. 14А

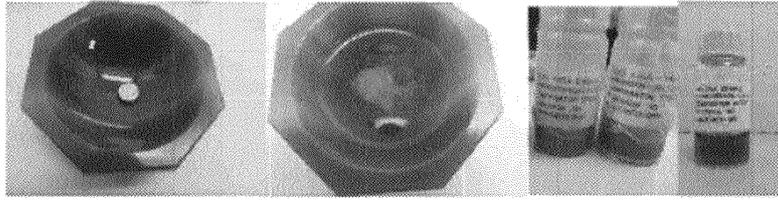


Фиг. 14В

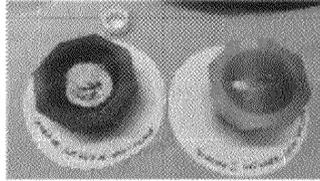


Фиг. 14С

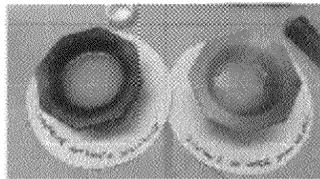
039416



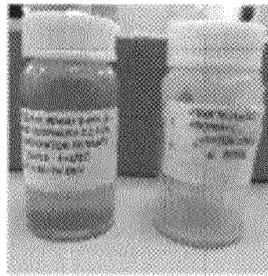
Фиг. 14D



Фиг. 15А



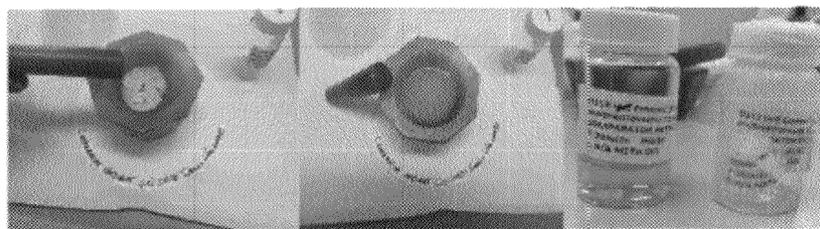
Фиг. 15В



Фиг. 16А



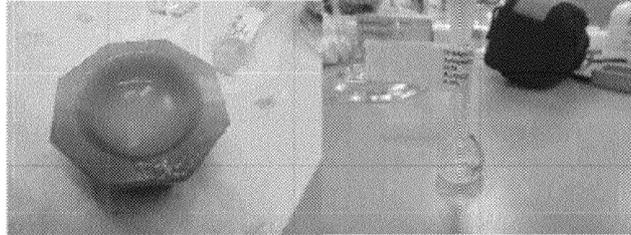
Фиг. 16В



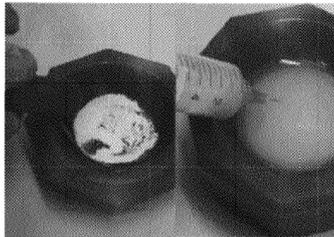
Фиг. 17



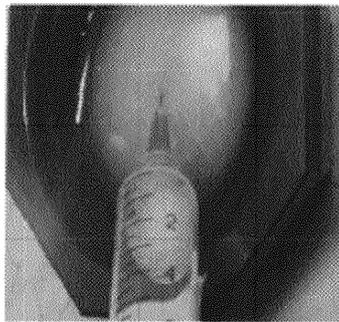
Фиг. 18А



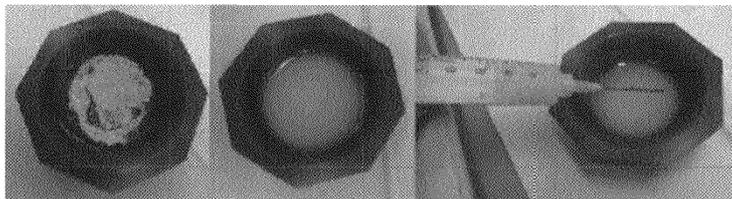
Фиг. 18В



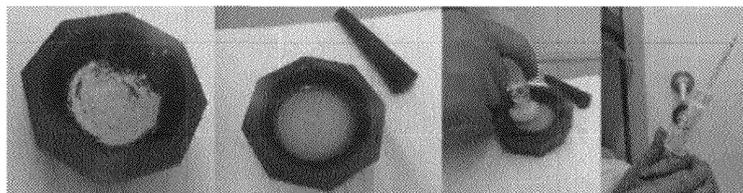
Фиг. 19А



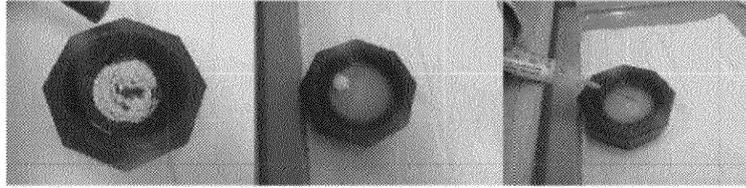
Фиг. 19В



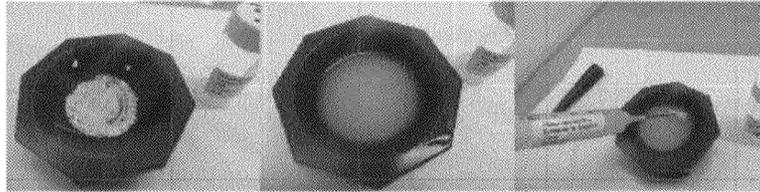
Фиг. 20А



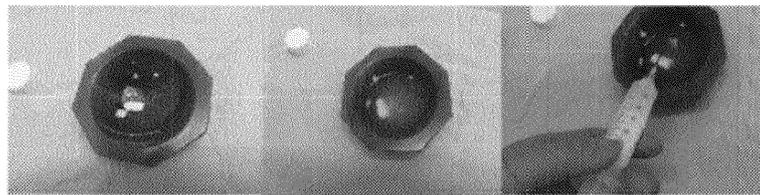
Фиг. 20В



Фиг. 20С



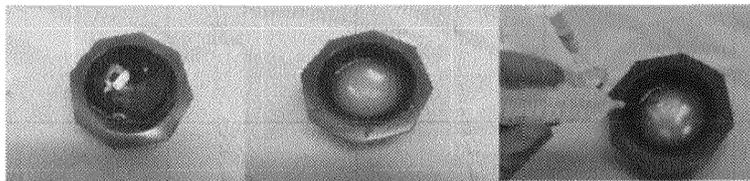
Фиг. 20D



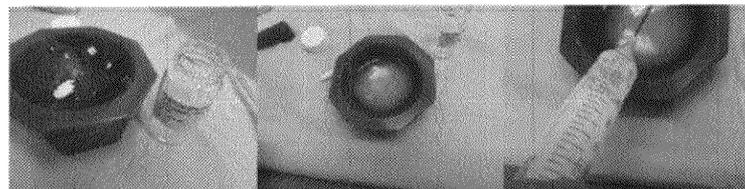
Фиг. 21А



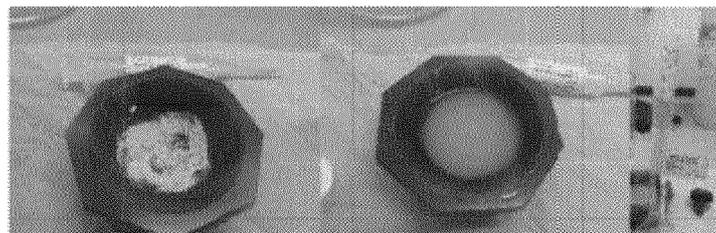
Фиг. 21В



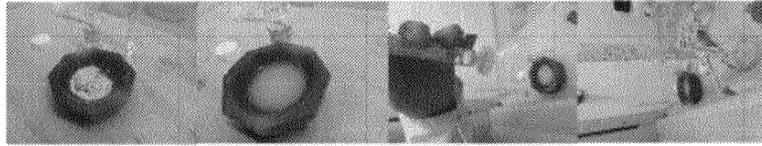
Фиг. 21С



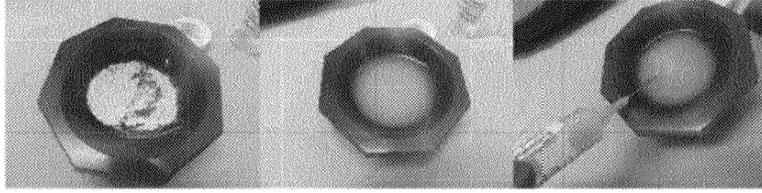
Фиг. 21D



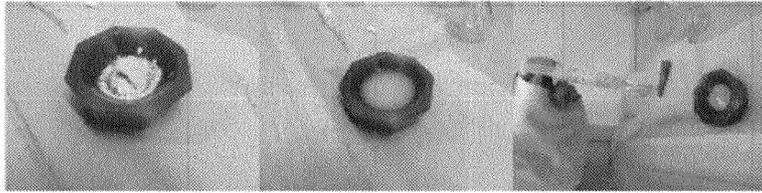
Фиг. 22А



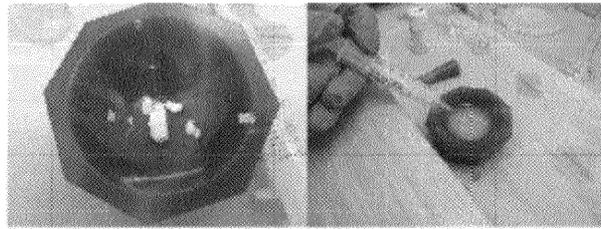
Фиг. 22В



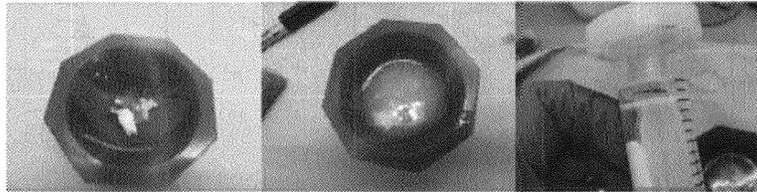
Фиг. 22С



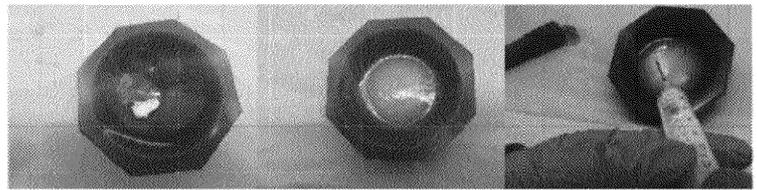
Фиг. 22D



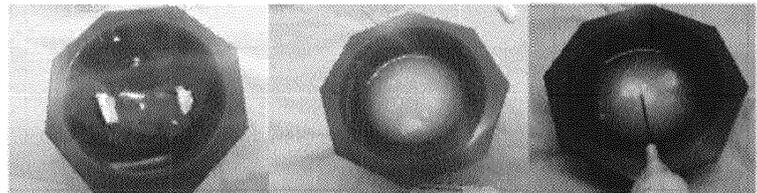
Фиг. 23А



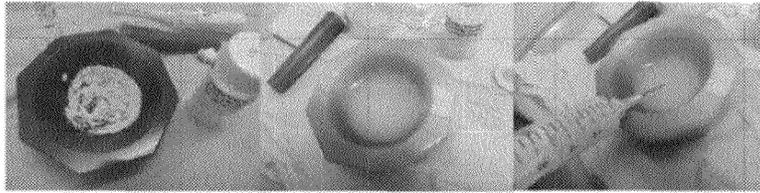
Фиг. 23В



Фиг. 23С



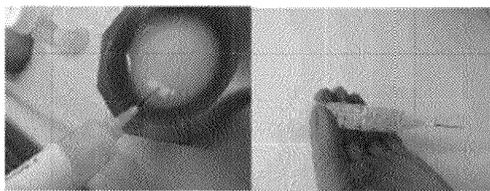
Фиг. 23D



Фиг. 24А



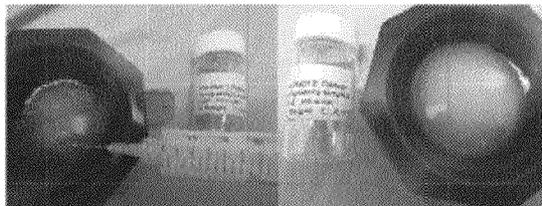
Фиг. 24В



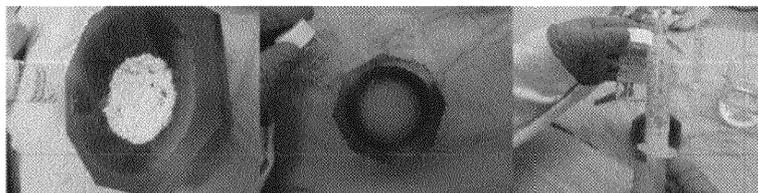
Фиг. 24С



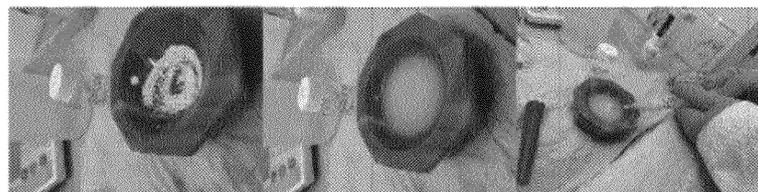
Фиг. 25А



Фиг. 25В

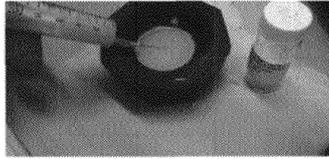


Фиг. 26А



Фиг. 26В

039416



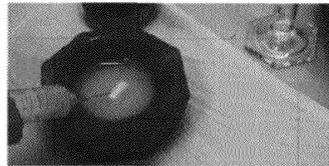
Фиг. 27А



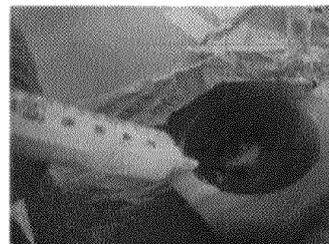
Фиг. 27В



Фиг. 27С



Фиг. 27D



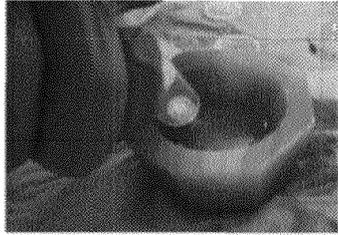
Фиг. 28А



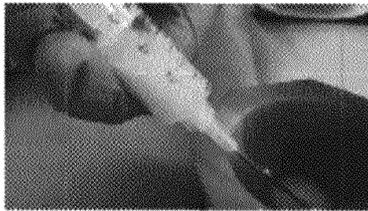
Фиг. 28В



Фиг. 28С



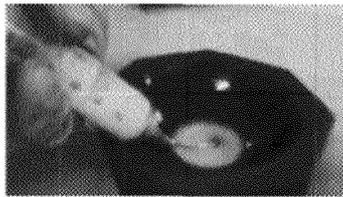
Фиг. 28D



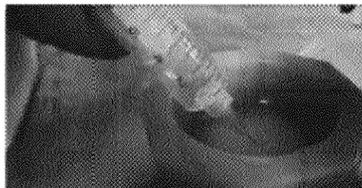
Фиг. 29А



Фиг. 29В

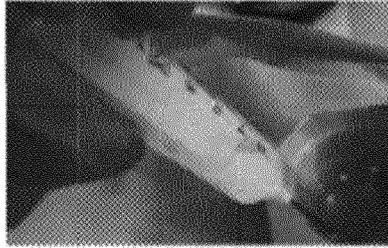


Фиг. 29С

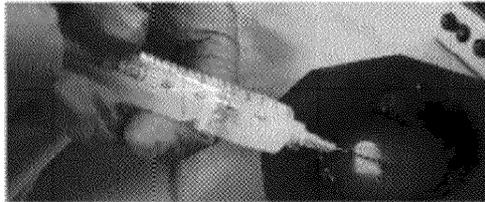


Фиг. 29D

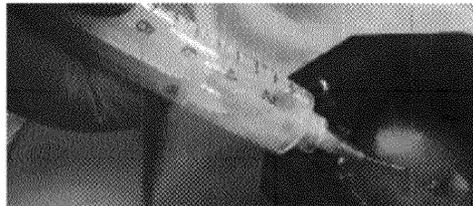
039416



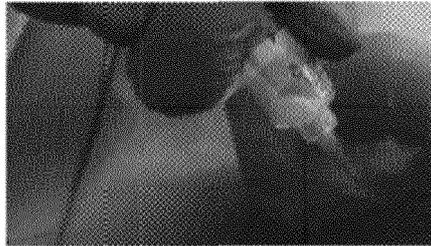
Фиг. 30А



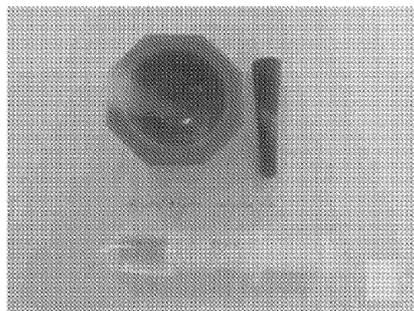
Фиг. 30В



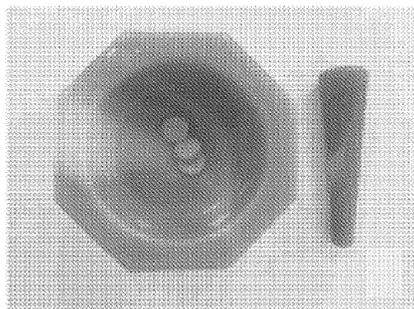
Фиг. 30С



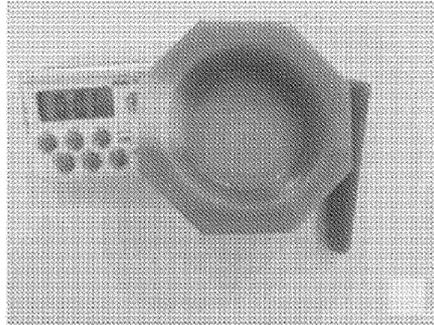
Фиг. 30D



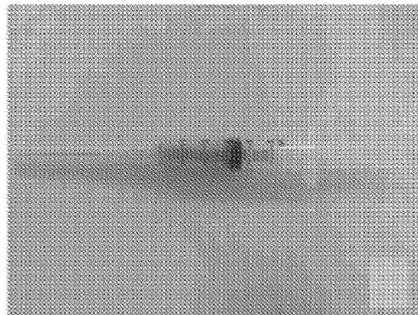
Фиг. 31А



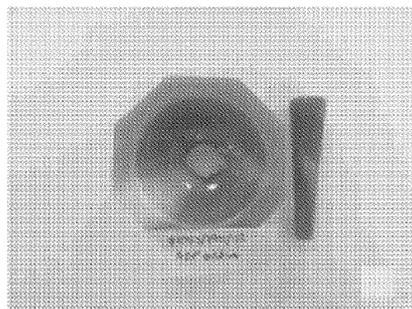
Фиг. 31В



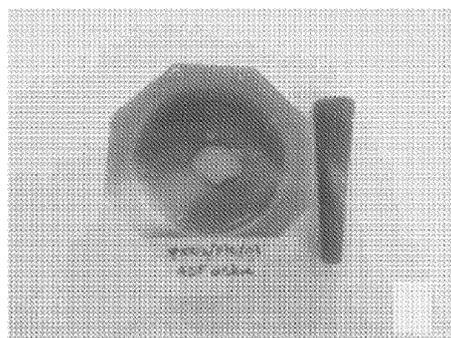
Фиг. 31С



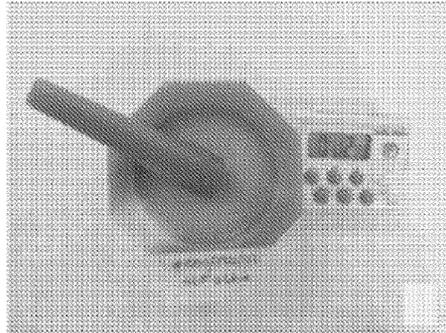
Фиг. 31D



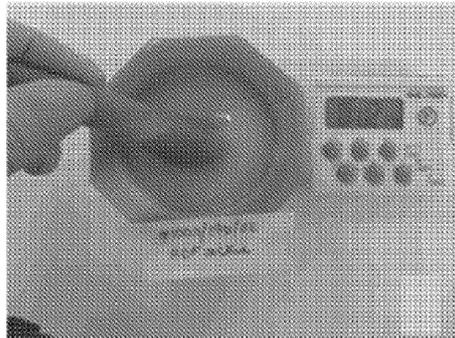
Фиг. 32А



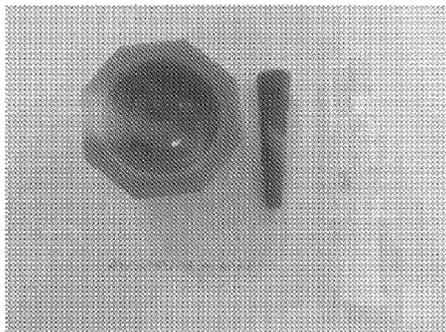
Фиг. 32В



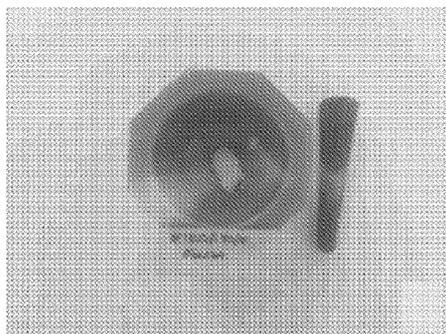
Фиг. 32С



Фиг. 32D



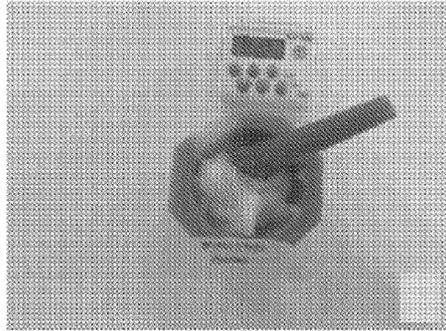
Фиг. 33А



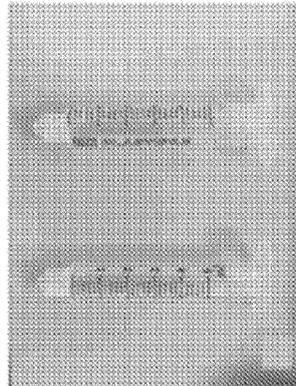
Фиг. 33В



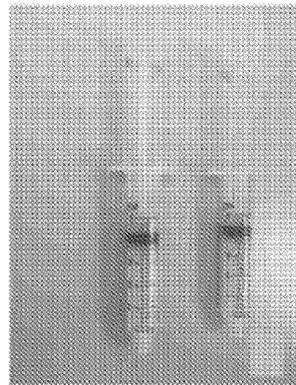
Фиг. 33С



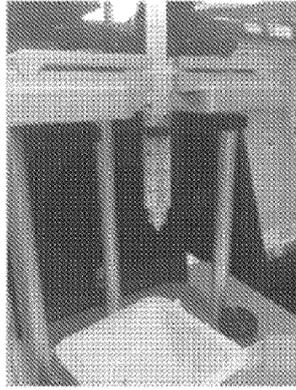
Фиг. 33D



Фиг. 34А



Фиг. 34В



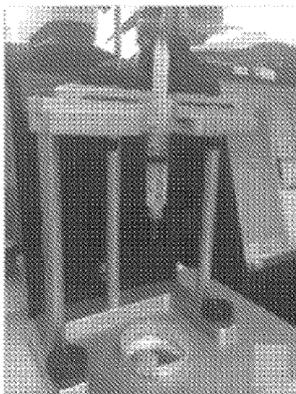
Фиг. 34С



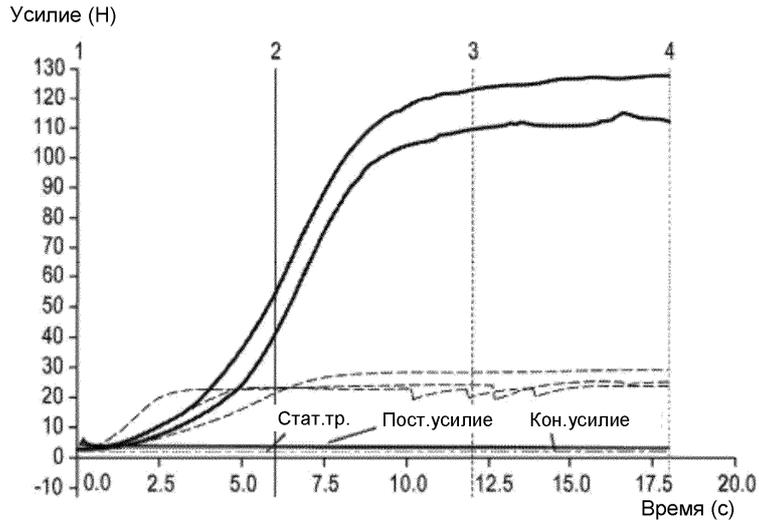
Фиг. 34D



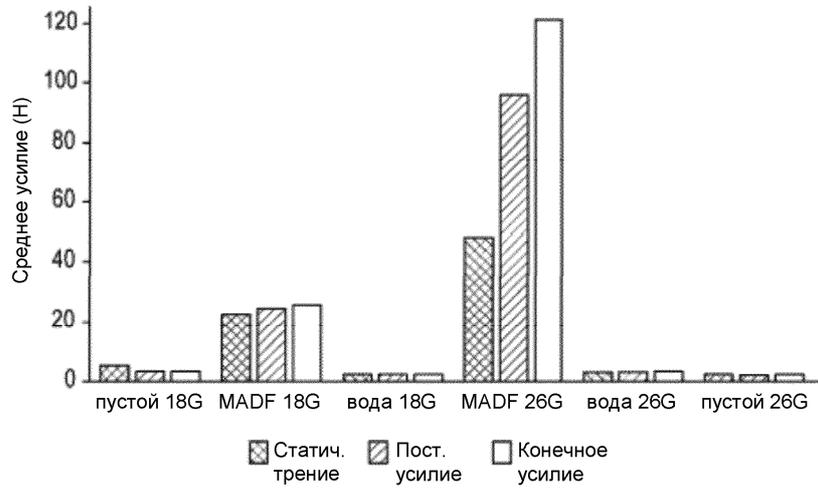
Фиг. 34Е



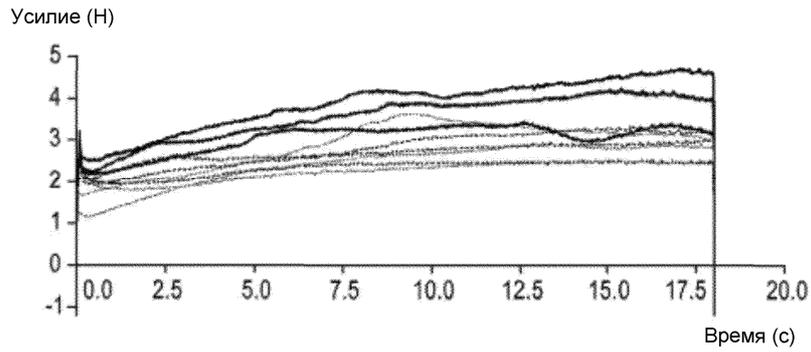
Фиг. 34F



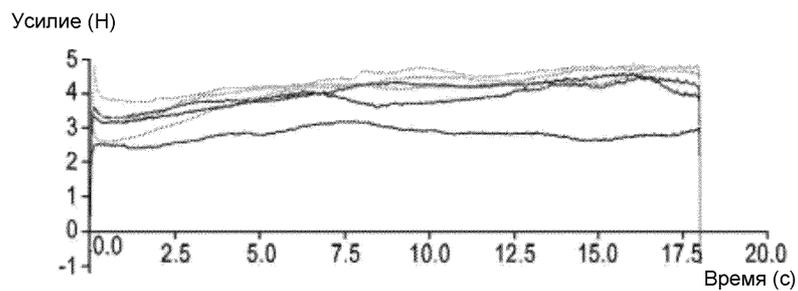
Фиг. 35



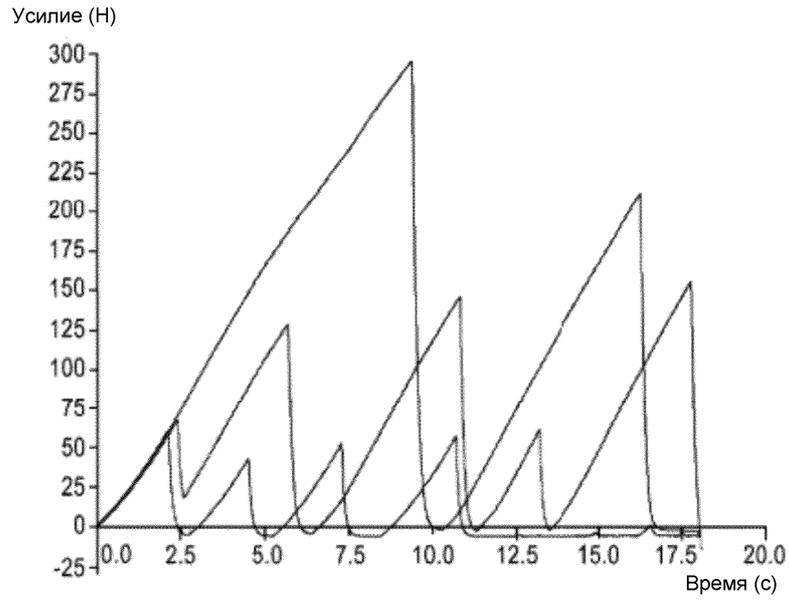
Фиг. 36



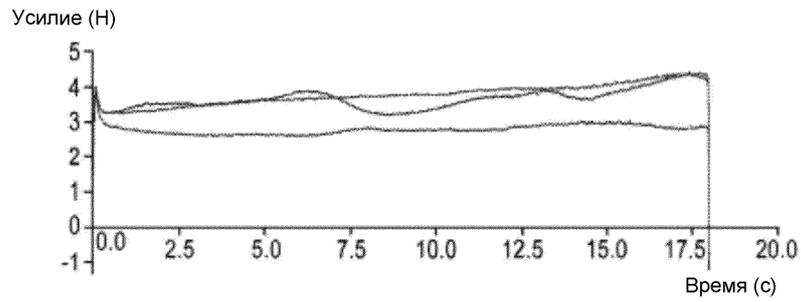
Фиг. 37



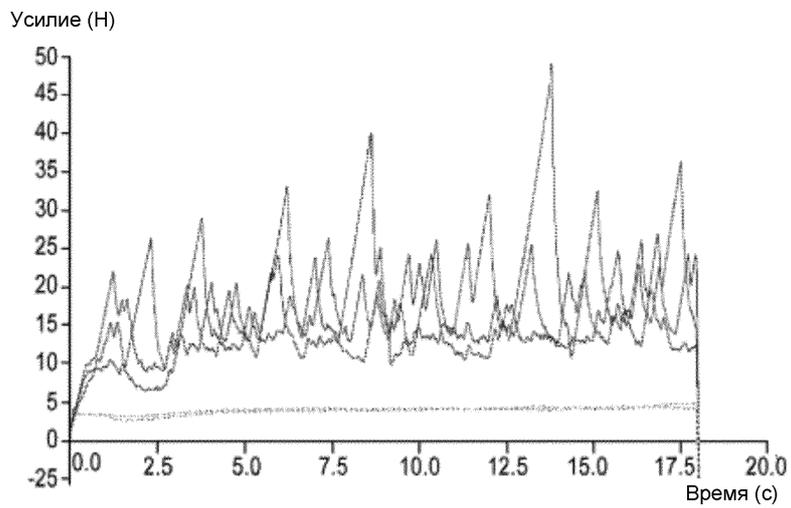
Фиг. 38



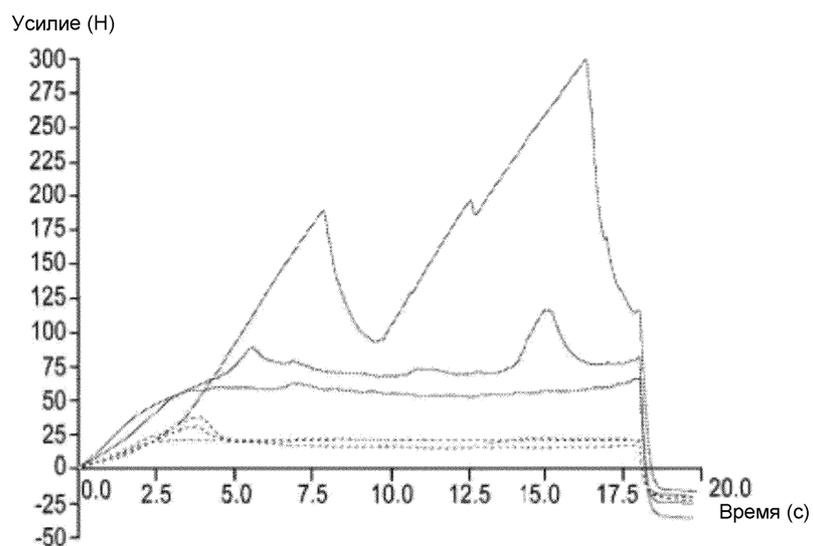
Фиг. 39



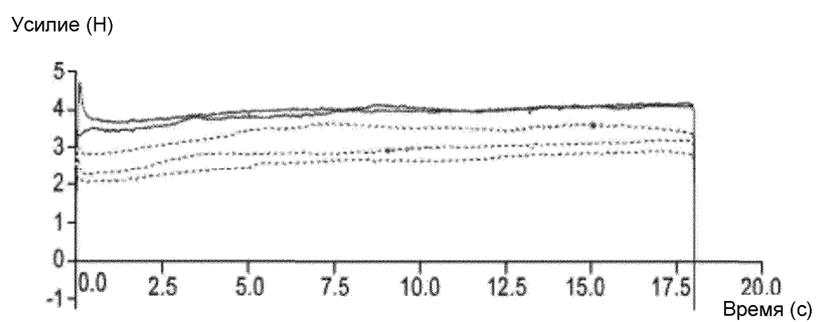
Фиг. 40



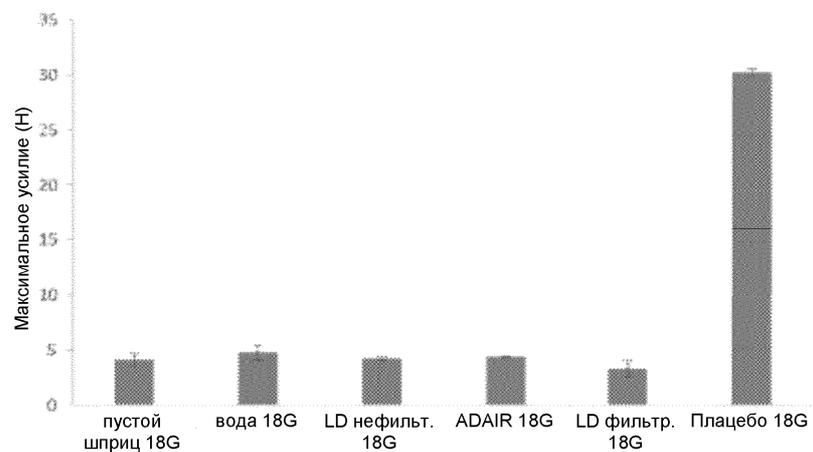
Фиг. 41



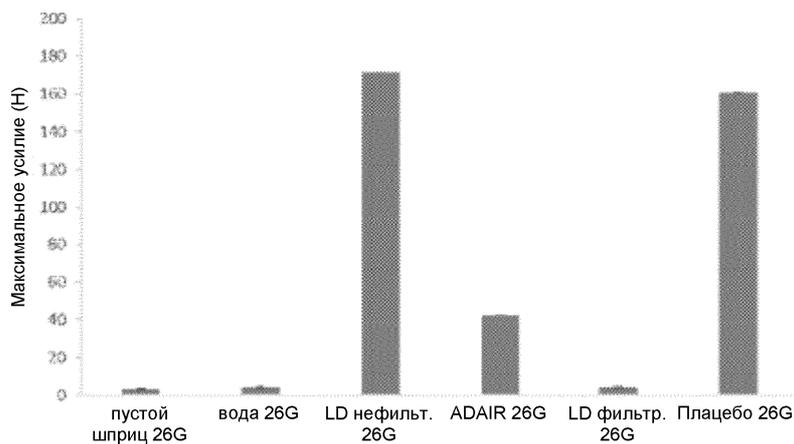
Фиг. 42



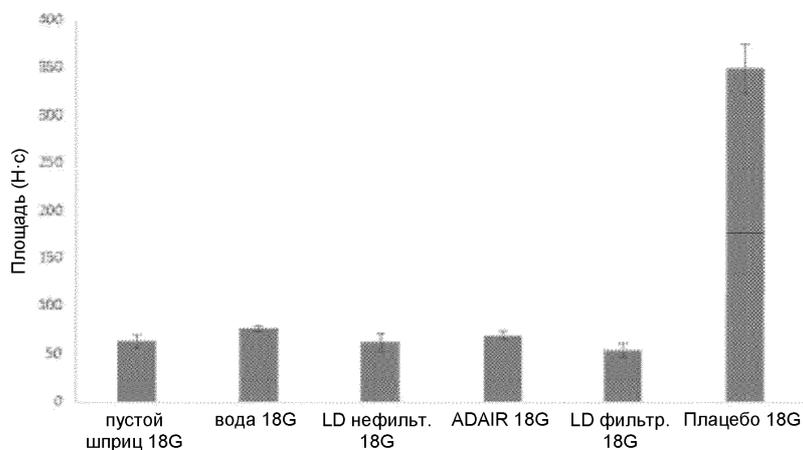
Фиг. 43



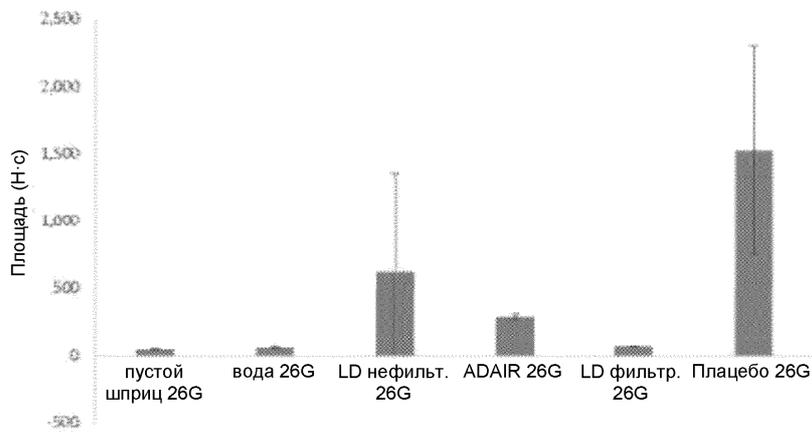
Фиг. 44



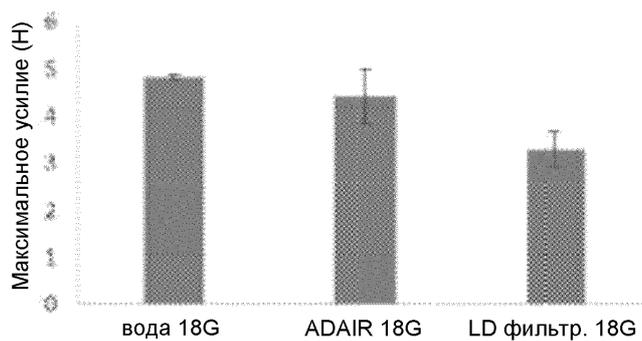
Фиг. 45



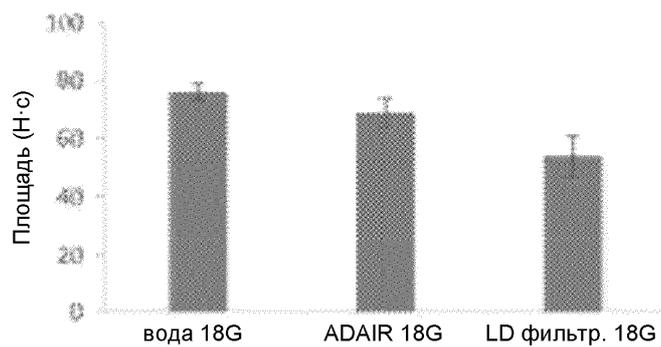
Фиг. 46



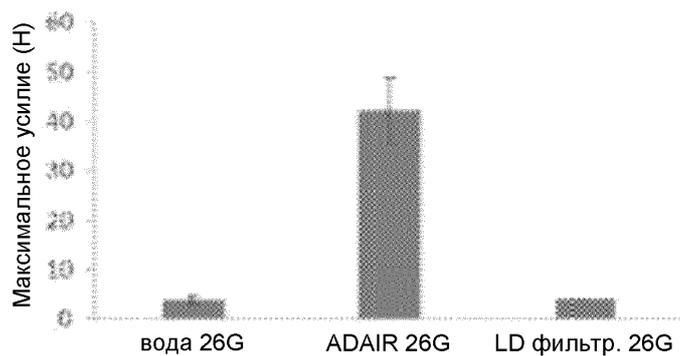
Фиг. 47



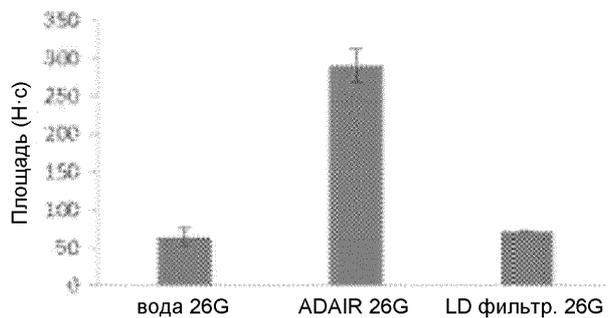
Фиг. 48



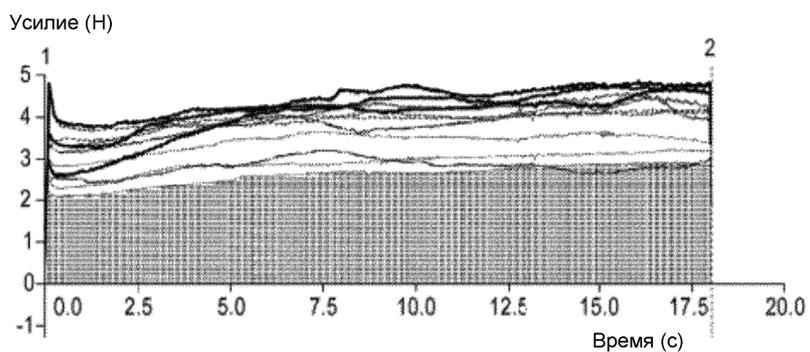
Фиг. 49



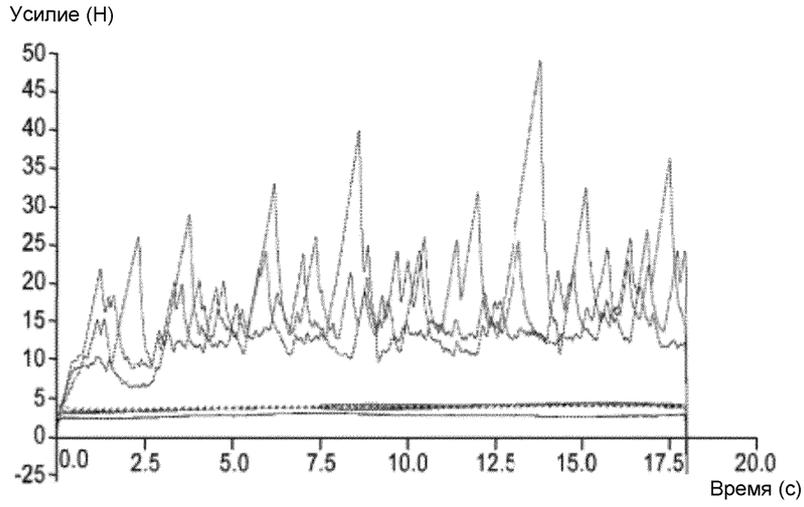
Фиг. 50



Фиг. 51



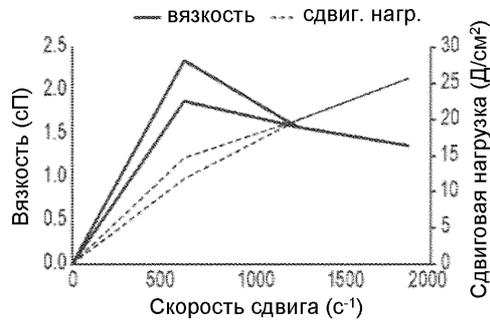
Фиг. 52



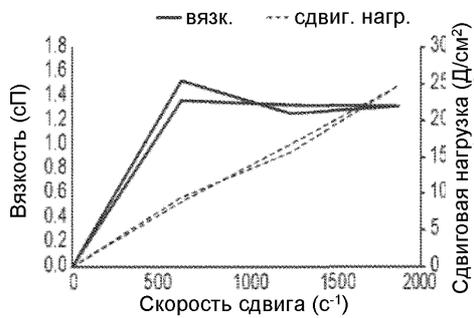
Фиг. 53



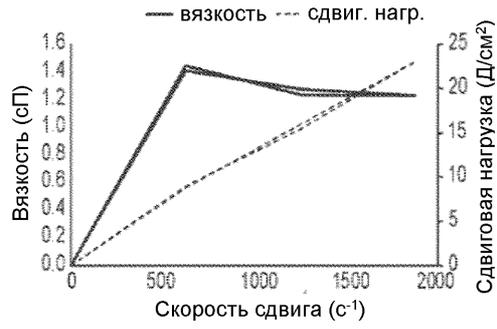
Фиг. 54А



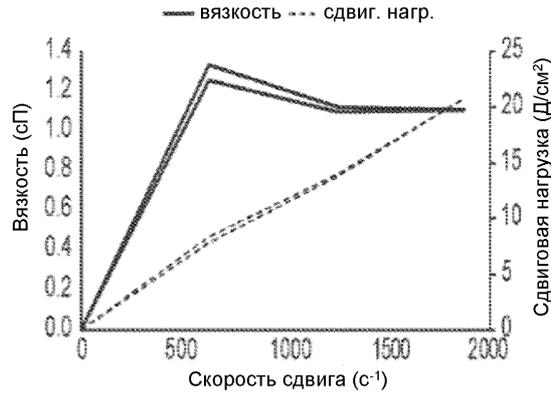
Фиг. 54В



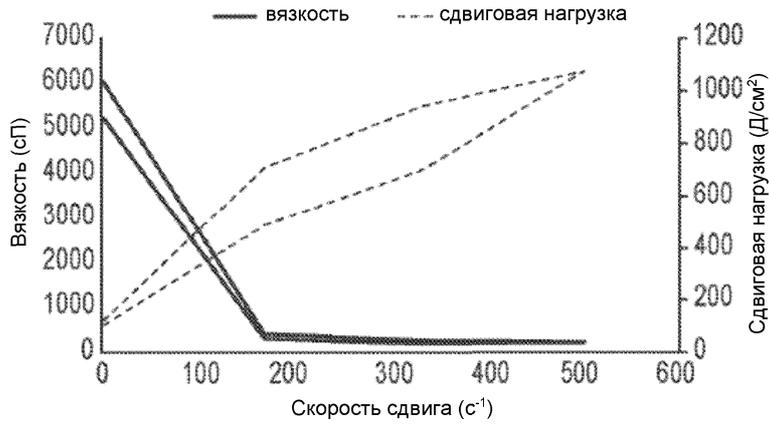
Фиг. 54С



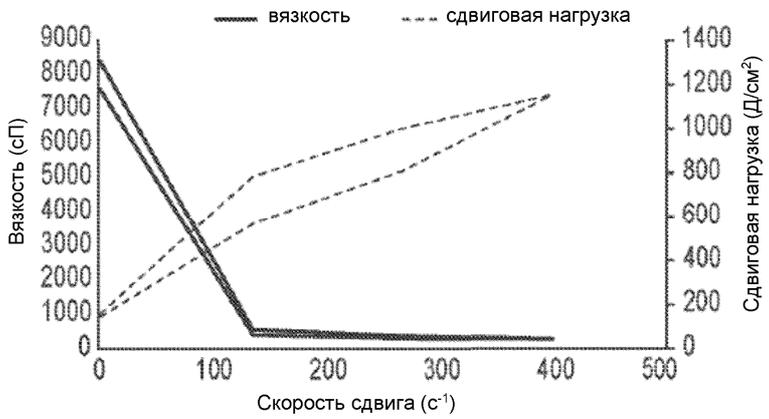
Фиг. 54D



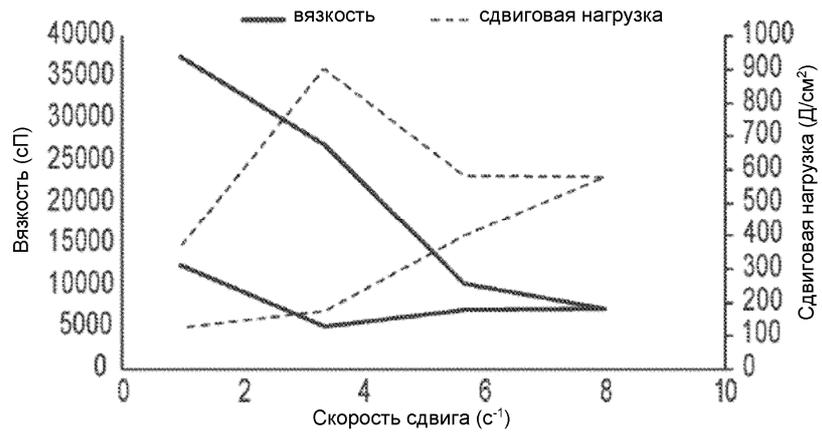
Фиг. 54E



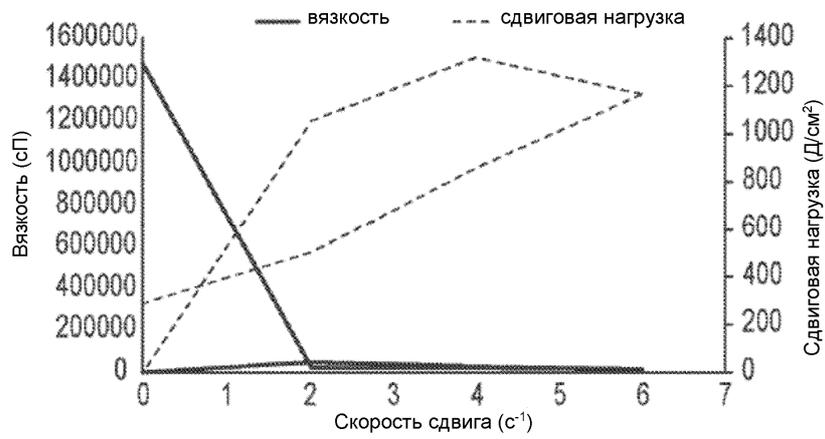
Фиг. 55А



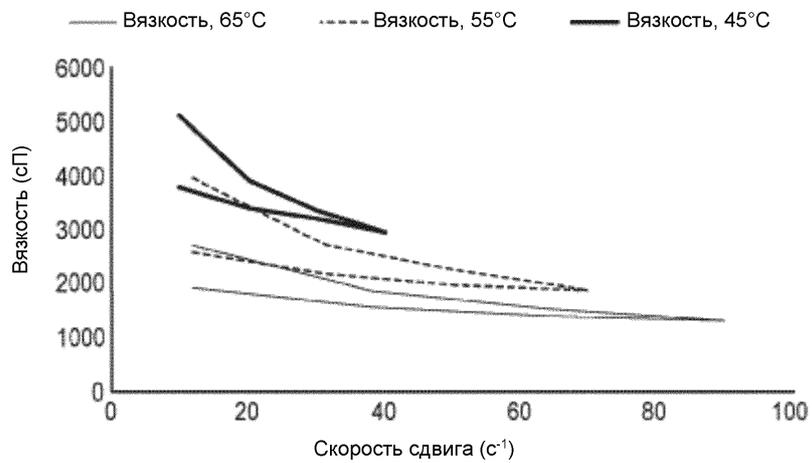
Фиг. 55В



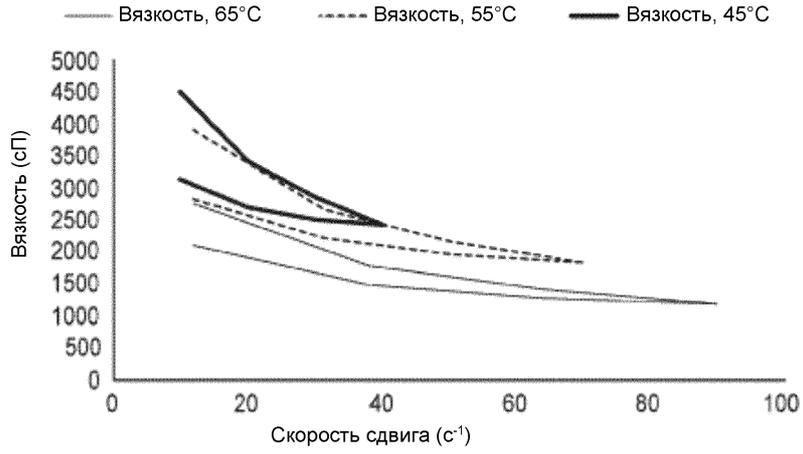
Фиг. 56А



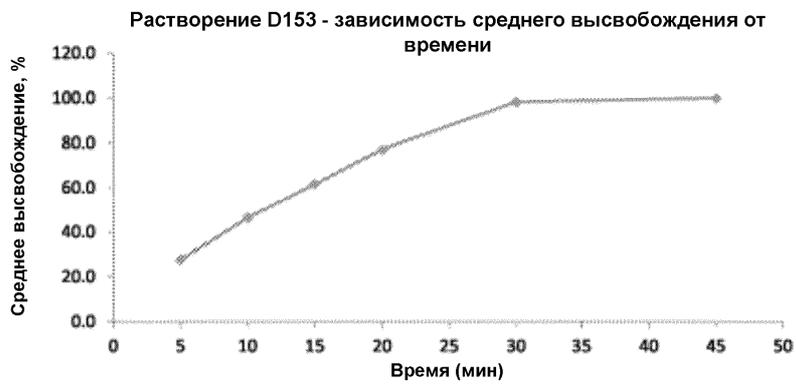
Фиг. 56В



Фиг. 57

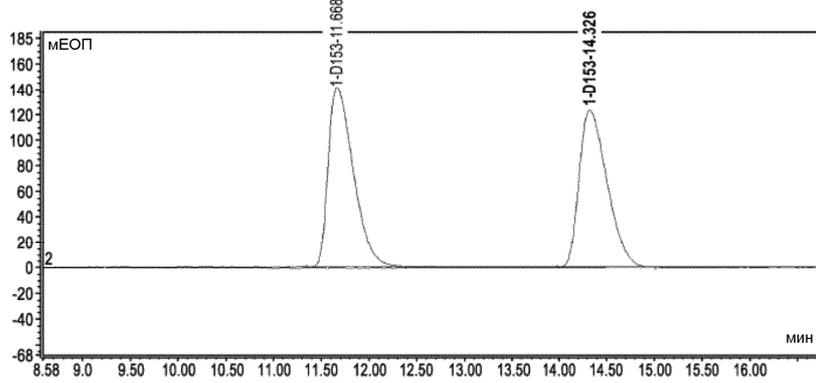


Фиг. 58

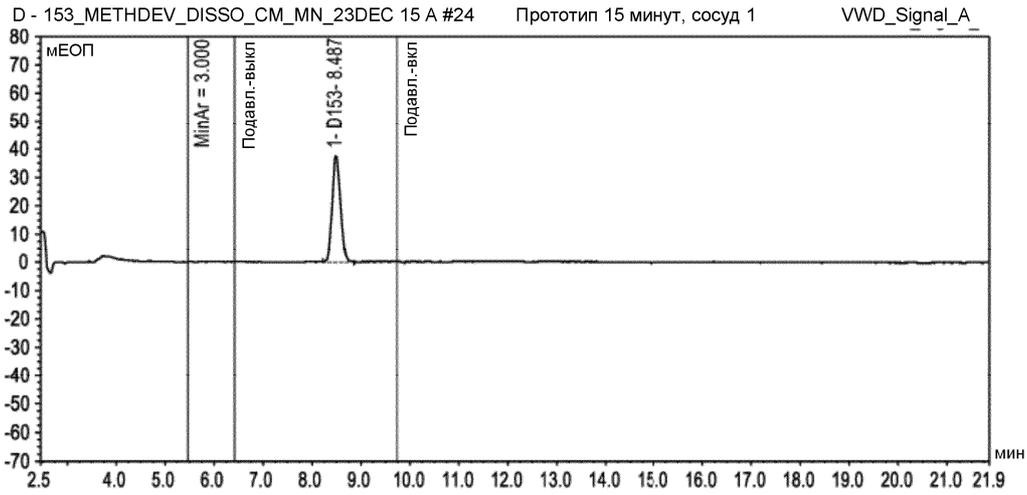


Фиг. 59

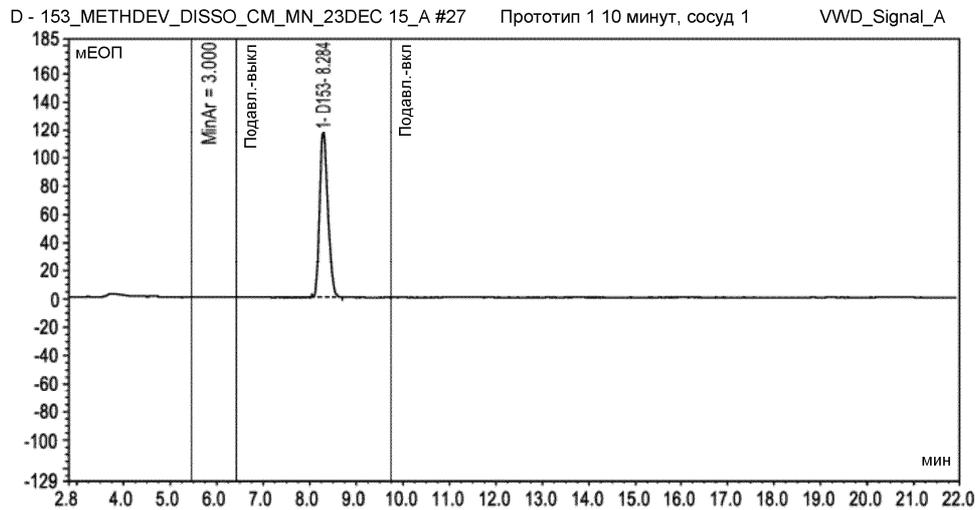
D - 153_METHDEV_DISSO_CM_SO_MN_02NOV15 #10	Стандарт 2	VWD_Signal_A
D - 153_METHDEV_DISSO_MN_12NOV15 #3	Стандарт 1	VWD_Signal_A



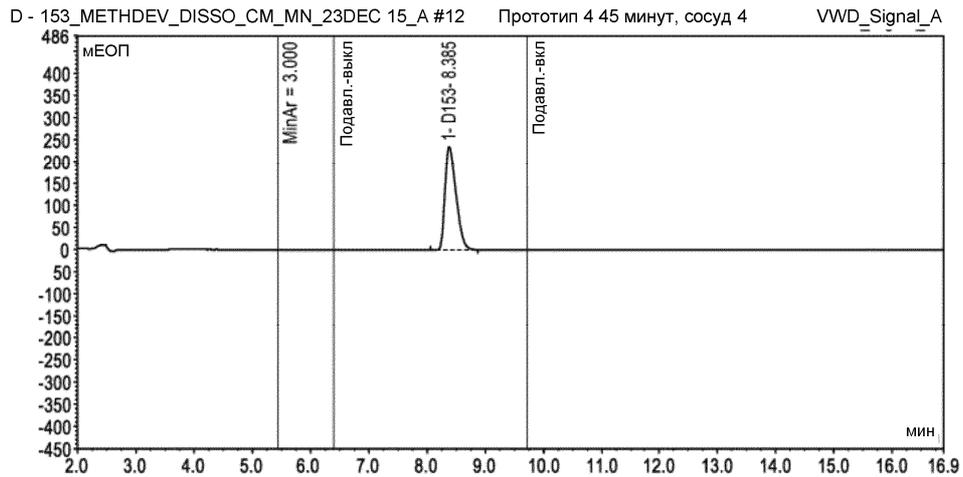
Фиг. 60



Фиг. 61

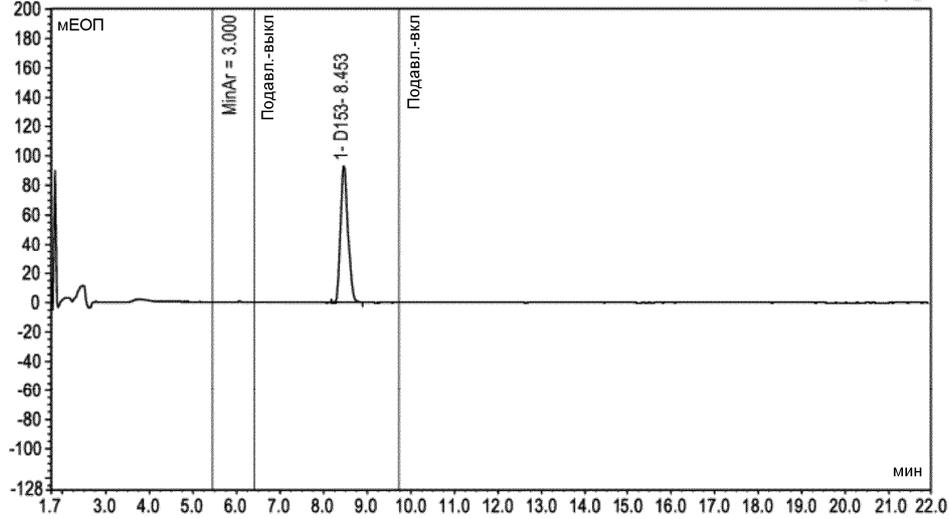


Фиг. 62



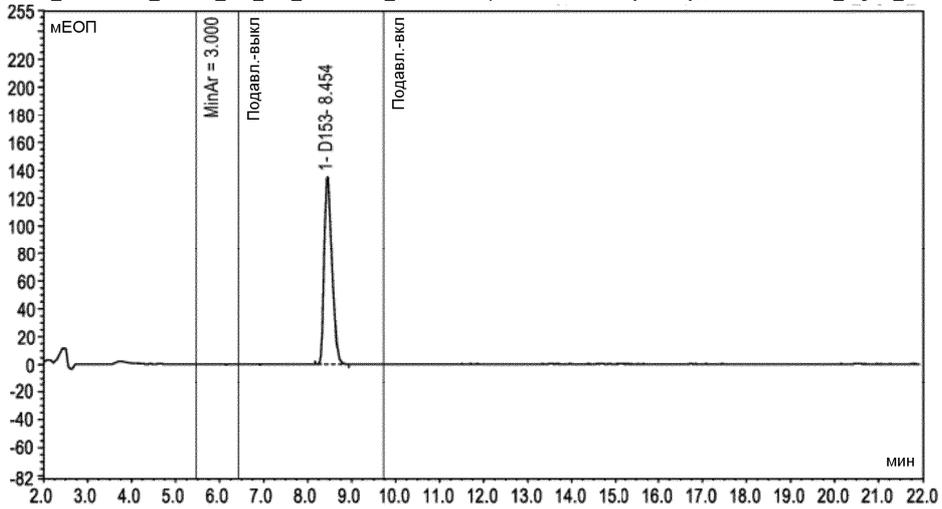
Фиг. 63

D - 153\_METHDEV\_DISSO\_CM\_MN\_23DEC 15\_A #26 Прототип 5 45 минут, сосуд 1 VWD\_Signal\_A

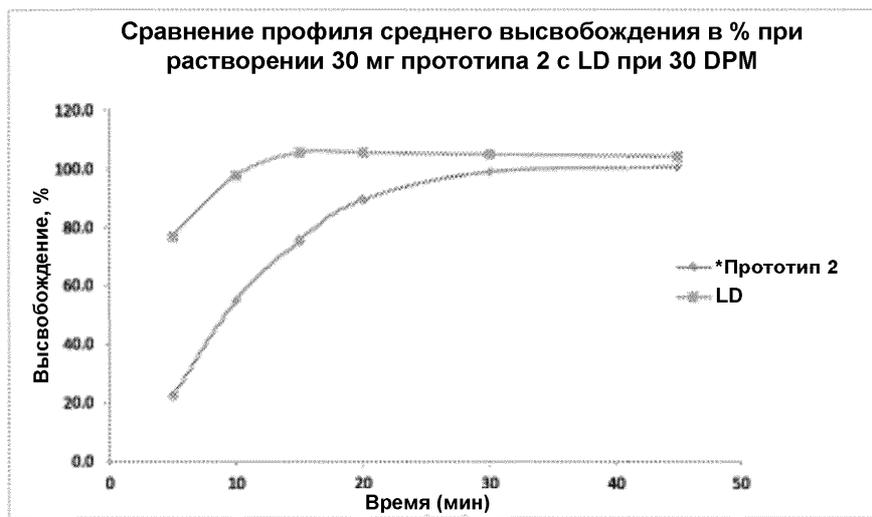


Фиг. 64

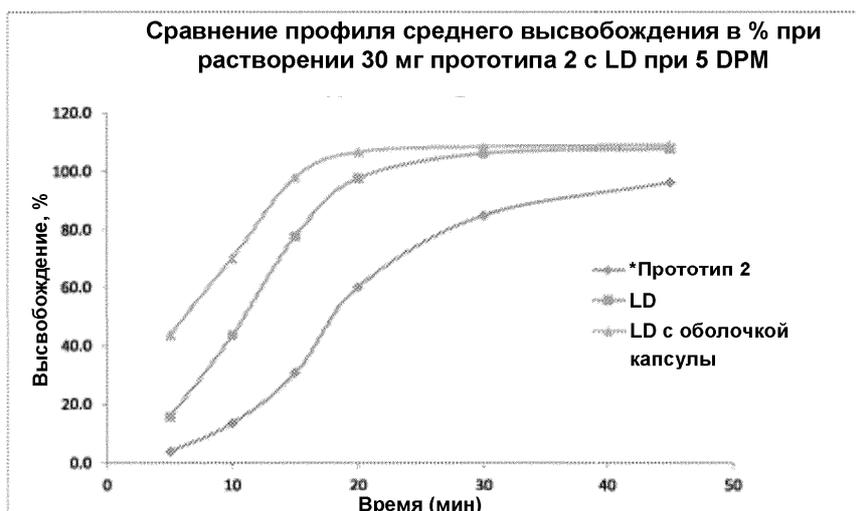
D - 153\_METHDEV\_DISSO\_CM\_MN\_23DEC 15\_A #20 Прототип 6 45 минут, сосуд 4 VWD\_Signal\_A



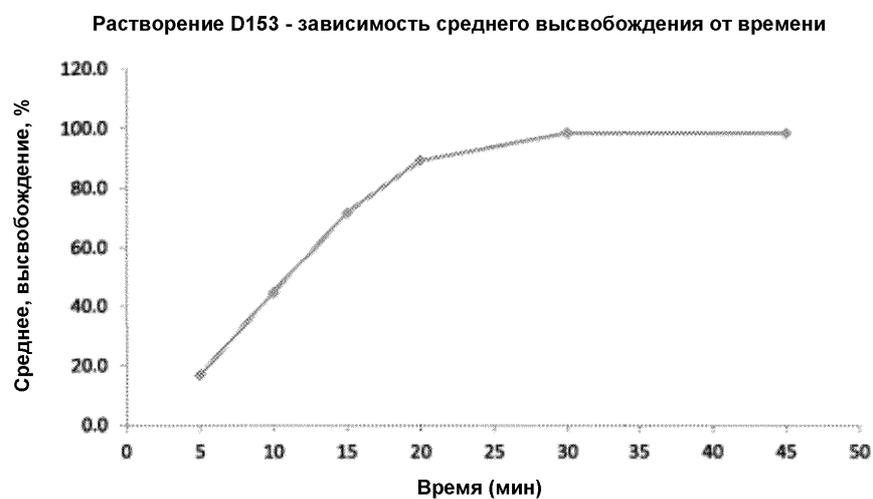
Фиг. 65



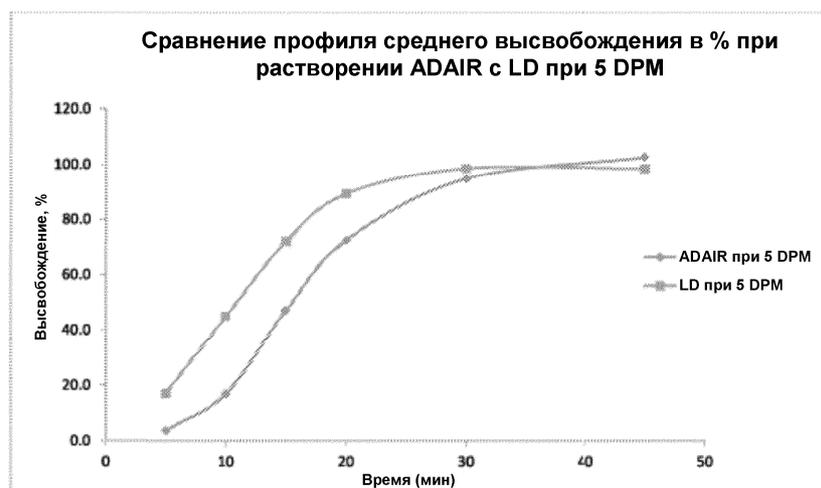
Фиг. 66



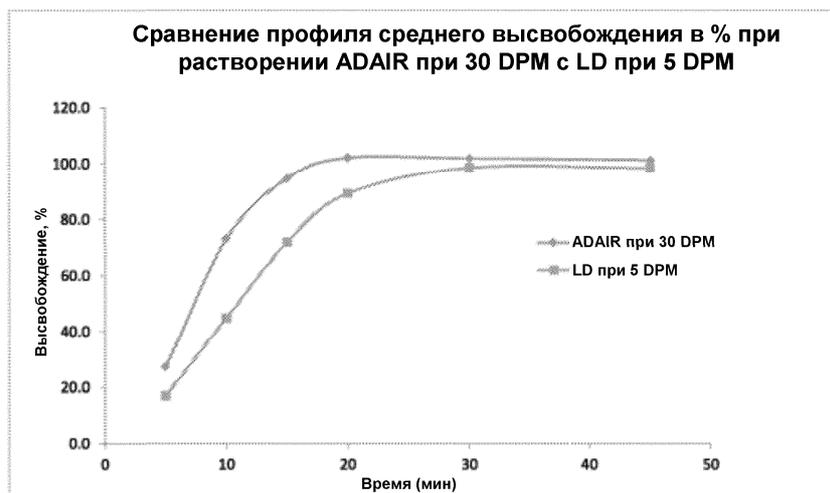
Фиг. 67



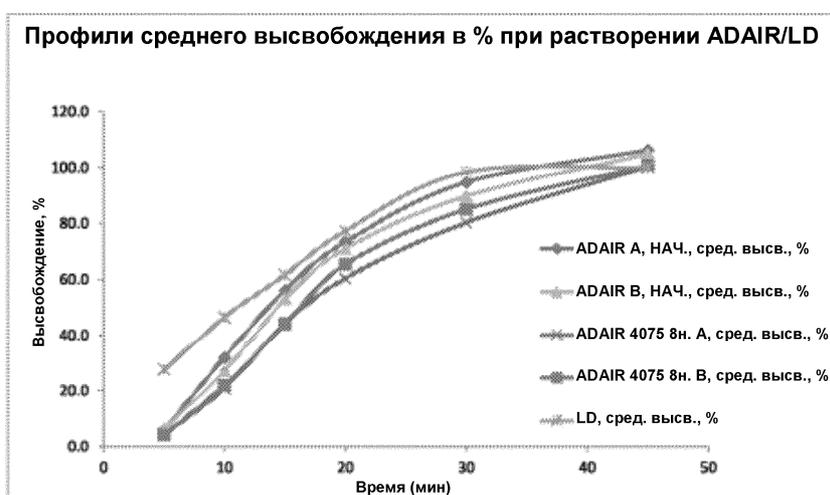
Фиг. 68



Фиг. 69



Фиг. 70



Фиг. 71

