

Señores
Superintendencia de Industria y Comercio
División de Nuevas Creaciones
E. S. D.

Ref: Expediente No. 04-009.486
Solicitud de Patente de Invención PCT denominada
"Formulaciones Agonistas Opioides con Antagonistas
Liberables y Secuestrados"
Solicitante: Euro Celtique, S.A.

Luz Helena Adarve Gómez, identificada como aparece al pie de mi firma y obrando en mi condición de apoderada de Euro Celtique S.A., sociedad solicitante de la patente mencionada en la referencia, me permito adjuntar a este escrito como complemento de la documentación presentada junto con la solicitud radicada el 6 de Febrero de 2.004, la siguiente documentación debidamente traducida al español:

1. Copia de la publicación de la solicitud internacional (WO 03/013525 A1 del 20 de Febrero de 2.003).
2. Reporte de búsqueda internacional.
3. El resto del texto de la solicitud internacional.

Atentamente,



Luz Helena Adarve Gómez
C.C. 41.575.435 de Bogotá
T. P. 14.884 del Consejo Superior de la Judicatura

**(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)**

(19) Organización Mundial De Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Febrero 2003 (20.02.2003)



PCT



(10) Número de Solicitud Internacional
WO 03/013525 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional⁷:
A61K 31/44, 31/445

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US02/24944

(22) Fecha de Presentación Internacional: 6 Agosto 2002

(06.08.2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:

60/310,536

6 Agosto 2001 (06.08.2001)

US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto US): EUROCELTIQUE S.A.[LU/LU]; 122, Boulevard de la Petrusse, L-2330 Luxemburgo)LU).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): **BREDER, Christopher** [US/US]; 5, Annjim Drive, Greenwich, CT 06830 (US). **OSHLACK, Benjamin** [AU/US]; 351 East 84th Street, New York, NY 10028 (US). **WRIGTH, Caurtis** 1 Jarvis Street, Norwalk, CT 06851 (US)

(74) Agente: DAVIDSON, Clifford, M. et al.; Davidson Davidson & Kappel, LLC, 14th Floor, 485 Seventh Avenue, New York, NY 10018 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

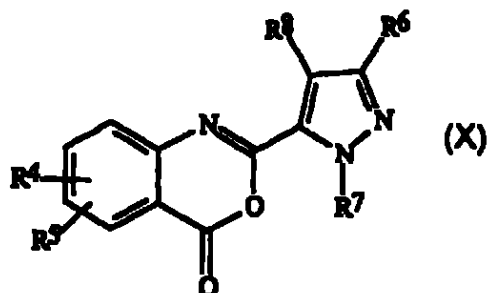
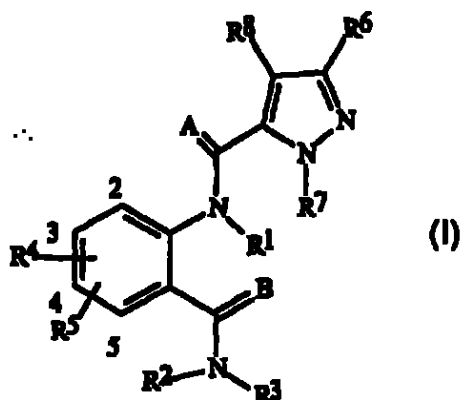
- con reporte de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, referirse a la "guía de notas sobre códigos y

abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada publicación regular de la Gaceta PCT.

(54) **Título:** FORMULACIONES AGONISTAS OPIOIDES CON ANTAGONISTAS SECUESTRADOS Y RESELLABLES

(57) **Resumen:** Se describen formas de dosis orales, que



comprenden (i) una cantidad efectiva terapéuticamente de un agonista opioide; (ii) un antagonista opioide en forma resellable; y (iii) un antagonista opioide secuestrado que no se libera cuando la forma de dosis se administra intacta, y métodos de estos.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US02/24944

A. Clasificación de la materia de asunto

IPC(7) :A61K 31/44, 31/445

US/CL :514/282,330

De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional
(IPC) o a ambos, clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación
seguido por símbolos de clasificación)

U.S.: 514/282,330

La documentación mínima buscada no es otra que la
documentación mínima para que el alcance de tales
documentos se incluya en los campos buscados

La base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde la búsqueda practicable de los términos de búsqueda se utiliza)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS A SER IMPORTANTES

Categoría *	Citación del documento, indicación, donde es apropiado, de los trámites importantes	Importancia de la reivindicación No.
A	US 4,785,000 A (KREEK et al.) 15 noviembre 1988 (15.11.88), ver documento completo	1-53
A	US 5,266,331 A (OSHLACK et al.) 30 noviembre 1993 (30.11.93), ver documento completo	1-53
A	US 5,472,943 A (CRAIN et al.) 05 diciembre 1995 (05.12.95), ver documento completo	1-53

☐ documentos adicionales se listan a continuación de la casilla C.

☐ Los miembros de las familias de patentes se listan en el anexo.

° Categorías especiales de documentos citados:

"A" Documentos que definen el estado general de la técnica que no se considera de particular importancia

"E" Documentos anticipados pero publicados o después de la fecha de presentación internacional

"L" Documentos que pueden arrojar dudas sobre la prioridad de la(s) reivindicación(es) o que se citen para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifique)

"O" Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otros medios

"P" Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después que la fecha de prioridad reivindicada

"T" Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría resaltada en la invención

"X" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada novedosa o no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando los documentos se toman solos

"Y" Documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede ser considerada que implica un nivel inventivo cuando el documento se combina con uno u otros más de tales documentos, tales como combinación que son obvias para un experto en la técnica

"&" Documento medio de la misma familia de patente

Fecha real de terminación de la búsqueda internacional

15 SEPTIEMBRE 2002

fecha de correspondencia del reporte de búsqueda internacional

03 DICIEMBRE 2002

Nombre y dirección de correspondencia del ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231
Facsímile No. (703) 305-3230

Oficial autorizado

Raymond J. Henley III

Teléfono No. (703) 308-1235

FORMULACIONES AGONISTAS OPIOIDES CON ANTAGONISTAS LIBERABLES Y SECUESTRADOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las formulaciones opioides son algunas veces sujeto de abuso. Una dosis particular de oxicodona puede ser más potente cuando se administra parenteralmente comparada con la misma dosis administrada oralmente. También, algunas formulaciones pueden ser violadas con el fin de suministrarle al agonista opioide contenido allí mejor disponibilidad para uso ilícito. Por ejemplo, una formulación agonista opioide de liberación controlada puede ser molida con el fin de dejar el opioide contenido allí disponible para liberación inmediata mediante administración oral o parenteral. Una formulación opioide puede ser abusable por administración de más de la dosis prescrita de la droga.

Los antagonistas opioides se han combinado en ciertos antagonistas opioides con el fin de desestimular el abuso parenteral de los agonistas opioides. En la técnica anterior, la combinación de la pentazocina de liberación inmediata y naloxona se ha utilizado en tabletas disponibles en los Estados Unidos, comercialmente disponibles como Talwin® Nx de Sanofi -Winthrop. El Talwin® Nx contiene clorhidrato de pentazocina de liberación inmediata equivalente a 50 mg de base y clorhidrato de naloxona equivalente a 0,5 mg de base. Una terapia de combinación fija que comprende tilidina (50 mg) y naloxona (4 mg) ha estado disponible en Alemania para el manejo del dolor desde 1978

(Valoron® N, Goedecke). Una combinación fija de buprenorfina y naloxona se introdujo en 1991 en Nueva Zelanda (Temgesic® Nx, Reckitt & Colman) para el tratamiento del dolor.

Purdue Pharma L.P. eventualmente comercializa oxycodona de liberación sostenida en formas de dosis que contienen 10, 20, 40 y 160 mg de clorhidrato de oxycodona bajo el nombre comercial OxyContin.

Las Patentes estadounidenses Nos. 5,266,331; 5,508,042; 5,549,912 y 5,656,295 describen formulaciones de oxycodona de liberación sostenida.

La Patente estadounidense No. 4,769,372 y 4,785,000 de Kreek describe métodos para tratar pacientes que sufren de dolor crónico o tos crónica sin provocar desmotilidad intestinal al administrar 1 a 2 unidades de dosis que comprenden desde aproximadamente 1,5 a aproximadamente 100 mg del analgésico opioide o antitusivo y desde aproximadamente 1 a aproximadamente 18 mg de un antagonista opioide que tiene poca o ninguna actividad antagonista sistémica cuando se administra oralmente, desde 1 a 5 veces diariamente.

La Patente estadounidense No. 6,228,863 de Palermo et al describe composiciones y métodos para evitar el abuso de formas de dosis opioides.

La WO99/32119 de Kaiko et al describe composiciones y métodos para evitar el abuso de formas de dosis opioide.

La Patente estadounidense No. 5,472,943 de Crain et

al describe métodos para mejorar la potencia analgésica de agonistas opioides que actúan bimodalmente al administrar el agonista con un antagonista opioide.

Todos los documentos citados aquí, incluyendo los anteriores se incorporan como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

OBJETOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objeto de la invención proporcionar una forma de dosis oral de un agonista opioide que es útil para disminuir el potencial de abuso del agonista opioide contenido allí.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una forma de dosis oral de un agonista opioide que es útil para disminuir el potencial abuso del agonista opioide sin afectar los efectos analgésicos del agonista opioide o incurrir en el riesgo de un retiro precipitado si se toma intacto.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una forma de dosis oral de un agonista opioide que es resistente al mal uso, abuso o diversión, en donde dicha resistencia no depende de diferencias específicas de pacientes individuales en los efectos de agonistas opioides coadministrados y mezclas de antagonistas.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una forma de dosis oral que contiene una dosis efectiva de un agonista opioide junto con una dosis de antagonista opioide que no cambia la eficacia analgésica del agonista opioide cuando la forma de dosis es administrada oralmente intacta, pero la cual puede evitar el abuso si la forma de dosis es violada al interferir con el efecto del agonista opioide.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar un método para evitar el abuso de una forma de dosis oral opioide donde la forma de dosis también incluye una dosis de antagonista opioide que es secuestrada, por ejemplo, no está biodisponible cuando la dosis se administra intacta pero está biodisponible cuando la forma de dosis es violada (por ejemplo en un intento de mal uso de la dosis de analgésico opioide) y una dosis de antagonista que es liberable para suministrar un efecto deseado.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una forma de dosis oral que están destinadas o son adecuadas para el uso en el manejo de dolor agudo o crónico cuando la alteración de los efectos analgésicos del Agonista opioide se deben evitar tal como en casos de tolerancia, dependencia física o variabilidad individual con el metabolismo o fisiología hepática.

Es un objeto adicional de una modalidad preferida de la invención proporcionar un método para tratar dolor en pacientes humanos con una forma de dosis oral de un agonista opioide aunque reduciendo su

Uso equivocado mediante ruta oral, parenteral, intranasal y/o sublingual.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención suministrar una forma de dosis de un analgésico opioide que es sujeto de menos abuso potencial por vía de la ruta oral que las formas de dosis anteriores comercialmente disponibles.

Es un objeto de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una forma de dosis oral de un analgésico opioide y el método que suministra el analgésico terapéutico y que también suministra una experiencia negativa, "aversiva" cuando la cantidad prescrita o una gran cantidad del opioide, por ejemplo, aproximadamente 2-3 veces la dosis usualmente prescrita, se toma o se administra a un sujeto físicamente dependiente.

Es un objeto de ciertas modalidades de la presente invención proporcionar una forma de dosis oral de un analgésico opioide y un método para proporcionar analgesia terapéutica de manera que no es tan positivamente reforzar en sujetos no físicamente

dependientes que toman la misma o más de la dosis usualmente prescrita, por ejemplo, aproximadamente 2-3 veces la dosis usualmente prescrita del opioide, comparada con la misma cantidad del opioide sin el antagonista.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar un método para tratar dolor en pacientes humanos con una forma de dosis oral de un analgésico opioide mientras se reduce el abuso oral potencial de la forma de dosis.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar un método de elaboración de una forma de dosis de un analgésico opioide tal que este tenga menos abuso oral potencial.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una composición y un método para mejorar la potencia analgésica de los agonistas opioides al bloquear sus efectos colaterales antianalgésicos.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una composición y un método para atenuar la

dependencia física, tolerancia, hiperexcitabilidad, hiperalgesia y otros efectos colaterales no deseables causados por la administración crónica de agonistas opioide.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una composición y un método para desintoxicar y tratar adictos al opio que utilizan antagonistas receptores opioides.

Es un objeto de ciertas modalidades de la invención proporcionar una composición que mejore los efectos analgésicos de los agonistas opioides aunque simultáneamente atenúe los efectos colaterales causados por los dichos agonistas opioides incluyendo la dependencia física, la tolerancia, la hiperexcitabilidad y la hiperalgesia.

Algunos o todos los objetos anteriores se logran por medio de la presente invención que está dirigida a una forma de dosis oral, que comprende (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide; (ii) un agonista opioide en forma liberable; y (iii) un

antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administran intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis oral, que comprende (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide; (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide en forma liberable; y (iii) un tercer componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis oral, que comprende (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide; (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide en forma liberable; y un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis oral, que comprende (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide; y un antagonista opioide

en forma liberable; y (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis oral, que comprende (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide y un antagonista opioide en forma liberable; y (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es sustancialmente liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis oral, que comprende (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide; (ii) un segundo componente un antagonista opioide en forma liberable; y (iii) un tercer componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es sustancialmente liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a una forma de dosis formulada, tal que la proporción de la

cantidad del antagonista liberado de la forma de dosis después de violar la cantidad de antagonista liberado de la forma de dosis intacta es aproximadamente 3:1 o más, con base en la disolución in vitro a una de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grados C.

En modalidades de la invención en donde el antagonista es una forma no liberable puede estar en la forma de multipartículas cubiertas con un material secuestrante, las multipartículas pueden estar en la forma de glóbulos inertes recubiertos con el antagonista y sobre recubiertos con el material, o alternativamente en la forma de una granulación que comprende el antagonista y el material. La multipartículas se pueden dispersar en una matriz que comprende un agonista opioide o están contenidas en una cápsula con el agonista opioide.

En modalidades de la invención en donde el antagonista se dispersa en la matriz que comprende un material secuestrante que sustancialmente evita la liberación del antagonista, la matriz puede estar en la forma de glóbulos. Los glóbulos se pueden dispersar en otra matriz

que comprende el agonista opioide o están contenidas en una cápsula con el agonista opioide.

En otras modalidades de la invención, parte del antagonista es una matriz y/o parte del antagonista es un glóbulo recubierto.

En ciertas modalidades de la invención que exhiben la proporción anteriormente discutida de aproximadamente 3:1 o mayor con relación a la cantidad del antagonista liberado de la forma de dosis después de violar la cantidad de dicho antagonista liberado de la forma de dosis intacta basada en la disolución a 1 hora de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grado C, la forma de dosis intacta libera 22,5% o menos del antagonista después de 1 hora y la forma de dosis libera 67,5% o más del antagonista después de 1 hora. En otra modalidad, la forma de dosis intacta libera 20% o menos del antagonista después de 1 hora y la forma de dosis violada libera al 60% o más del antagonista después de 1 hora. En otra modalidad, la forma de dosis intacta libera 10% o menos de dicho antagonista después de 1 hora y la forma de dosis violada libera 30% o más del

antagonista después de 1 hora. En otra modalidad la forma de dosis intacta libera 5% o menos del antagonista después de 1 hora y la forma de dosis violada libera 15% o más del antagonista después de 1 hora.

En ciertas modalidades de la invención que exhiben la proporción anteriormente discutida de aproximadamente 3:1 o mayor con relación a la cantidad del antagonista librado de la forma de dosis después de forzar la cantidad de dicho antagonista liberada de la forma de dosis intacta basada en la disolución a 1 hora de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grado C es 4:1 o mayor, 10:1 o mayor, 50:1 o mayor o 100:1 o mayor.

La invención también está dirigida a métodos para evitar el abuso de un agonista opioide que utiliza formas de dosis descritas aquí. El método puede comprender proporcionar el agonista opioide en una forma de dosis oral junto con un antagonista opioide en una forma no liberable luego de la digestión cuando la integridad de la forma de dosis se mantiene hasta que comienza la digestión, pero la cual se vuelve biodisponible si está,

sometida a violación (por ejemplo fuerzas de corte de molido que rompen la forma de dosis, etc., solventes o temperatura de más de 45° C).

Otra modalidad de la invención está dirigida a un método para disminuir el abuso de un agonista opioide en una forma de dosis oral, que comprende preparar una forma de dosis oral como se describió aquí. por ejemplo, el método puede comprender preparar una forma de dosis que comprende un antagonista opioide en una forma no liberable tal que dicha forma de dosis suministra un efecto analgésico deseado y dicho antagonista no bloquea sustancialmente el efecto analgésico del agonista opioide cuando dicha forma de dosis se administra oralmente intacta. En una modalidad alternativa, el efecto del agonista opioide es al menos parcialmente bloqueado cuando dicha forma de dosis violada, por ejemplo, masticado, molido o disuelto en un solvente, se administra oralmente, intranasalmente, parenteralmente o sublingualmente.

La invención también está dirigida a un método para tratar el dolor con las formas de dosis descritas aquí.

La invención también está dirigida a métodos para preparar la forma de dosis descrita aquí. En ciertas modalidades, la invención comprende un método para preparar una forma de dosis oral que comprende pretratar un antagonista opioide para hacerlo no liberable; y combinar el antagonista pretratado con una forma liberable de una agonista opioide y un antagonista opioide de una manera que mantenga la integridad de la forma no liberable del antagonista.

Ciertas modalidades de la invención están dirigidas a formulaciones en donde el agonista, antagonista liberable y antagonista no liberable están interdispersos y no están aislados de los otros en tres distintas capas. Ciertas modalidades tienen dos de los tres agentes interdispersos con el tercero en una capa separada y distinta. En las otras modalidades, al menos dos de todos los ingredientes están parcialmente interdispersos. La presente invención contempla todas las combinaciones de los agentes interdispersos o parcialmente interdispersos en cualquier combinación.

El término "efectividad analgésica" se define para lo propósitos de la presente invención como una reducción

satisfactoria en o eliminación del dolor junto con un nivel tolerable de efectos colaterales, como se determinaron mediante el paciente humano. La frase "que no bloquea sustancialmente el efecto analgésico del agonista opioide" significa que el antagonista opioide no bloquea el efecto de agonista opioide en grado suficiente para hacer la forma de dosis terapéuticamente menos efectiva para suministrar analgesia.

El término "un antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable" se refiere a un antagonista opioide que no es liberado o sustancialmente no liberado a una hora después de la forma de dosis intacta que contiene tanto del agonista opioide como el antagonista opioide se administran oralmente (es decir sin haber sido violados). Para los propósitos de la invención, la cantidad liberada después de la administración oral de la forma de dosis intacta se pueden medir in vitro por vía de la disolución a 1 hora de la forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grados C. Tal forma de dosis también se denomina por comprender un "antagonista secuestrado"

Aunque las modalidades preferidas de la invención comprenden un antagonista opioide en una forma que evita completamente la liberación del antagonista opioide, la invención también incluye el antagonista en una forma sustancialmente no liberable. El término "sustancialmente no liberada" se refiere a las antagonistas que podrían ser liberados en una cantidad pequeña, en tanto que la cantidad liberada no afecta o no afecta significativamente la eficacia analgésica cuando la forma de dosis es administrada oralmente a humanos como se pretende.

En ciertas modalidades preferidas de la invención, la forma sustancialmente no liberable del antagonista es resistente a laxantes (por ejemplo aceite mineral) utilizados para manejar el transito retrazado por el colon y en estados aclorhidricos.

En ciertas modalidades, la forma sustancialmente no liberable o la forma no liberable del antagonista opioide comprende un antagonista opioide que se formula con uno o más materiales hidrofobos farmacéuticamente aceptables, de tal forma que el antagonista no se libera o sustancialmente no se libera durante su transito a través

del tracto gastrointestinal cuando se administra oralmente como se pretende, sin haber sido violado.

En ciertas modalidades de la presente invención, la forma sustancialmente no liberable o la forma no liberable del antagonista opioide es vulnerable a violación mecánica, térmica y/o química, por ejemplo, violación por medio de macerado, corte, molido, masticado y/o disolución en un solvente en combinación con calor (por ejemplo mayor de aproximadamente 45° C) de la forma de dosis oral. Cuando es así violada la integridad de la forma sustancialmente no liberable o la forma no liberable del antagonista opioide estará comprometida, y el antagonista opioide se hará disponible al ser liberado. En ciertas modalidades, cuando la forma de dosis es masticada, macerada o disuelta y calentada en un solvente y administrada oralmente, intranasalmente, parenteralmente o sublingualmente, el analgésico o efecto eufórico del opioide se reduce o elimina. En ciertas modalidades el efecto del agonista opioide es al menos parcialmente bloqueado por el antagonista opioide. En ciertas modalidades, el efecto del agonista opioide es sustancialmente bloqueado por el antagonista opioide.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista liberado de la forma de dosis está en una proporción al agonista que es aversivo en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor de la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista liberado del primer componente es una cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista liberado del primer componente es menor que la cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista liberado del segundo componente está en una cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos

físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista liberado del segundo componente es menor que la cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la invención comprende un excipiente de liberación sostenida que suministra una liberación sostenida del agonista opioide.

En ciertas modalidades, la invención comprende un excipiente de liberación sostenida que proporciona una liberación sostenida del antagonista opioide liberable.

En ciertas modalidades, la invención comprende un excipiente de liberación sostenida que proporciona una liberación sostenida del agonista opioide y el antagonista opioide.

En ciertas modalidades, el antagonista secuestrado está en la forma de multipartículas individualmente recubiertas con un material que evita la liberación del antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista secuestrado está en la forma de multipartículas individualmente recubiertas con el material que sustancialmente evita la liberación del antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista secuestrado está disperso en una matriz que comprende un material secuestrante que evita la liberación del antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista secuestrado está disperso en una matriz que comprende un material secuestrante que evita sustancialmente la liberación del antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es el mismo que el antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es diferente que el antagonista secuestrado.

En ciertas modalidades, el antagonista se selecciona del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazocina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

En ciertas modalidades, el antagonista liberable se selecciona del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazocina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos y el antagonista secuestrado se selecciona del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmeveno, ciclazocina, levalorfan, sales farmacéuticamente aceptables de este y mezclas de este.

En ciertas modalidades, el opioide se selecciona del grupo que consiste de morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

En ciertas modalidades, el antagonista liberable es un antagonista cuya actividad oral mínima tal como la naloxona en forma liberable "no secuestrada" y el antagonista secuestrado esta es un antagonista oralmente biodisponible tal como naltrexona. Tales formas de dosis serían un desestímulo para abuso parenteral, y oral de la forma de dosis luego de administración de la forma de dosis violada. La inclusión del antagonista biodisponible no oralmente liberable con el agonista opioide harían la formulación más resistente al abuso al hacer la formulación resistente al abuso parenteral aun si el antagonista secuestrado se separara de la forma de dosis, aunque no afectando el agonista si se administra intacto.

En ciertas modalidades, la forma de dosis tiene una proporción del antagonista opioide liberable al agonista opioide que es analgésicamente efectivo cuando la combinación se administra oralmente, pero que es aversivo en sujetos humanos físicamente dependientes cuando se administra a la misma cantidad o en cantidad mayor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

En ciertas modalidades, la proporción del antagonista opioide liberable al agonista opioide mantiene el efecto

analgésico pero no incrementa la eficacia analgésica del agonista opioide con relación a la misma cantidad terapéutica del analgésico opioide cuando se administra a pacientes humanos sin el antagonista opioide.

En ciertas modalidades, el agonista opioide es oxicodona y el antagonista opioide es naltrexona.

En ciertas modalidades, la proporción de la naltrexona liberable a hidrocodona va de aproximadamente 0,03:1 a 0,27:1.

En ciertas modalidades, la proporción de la naltrexona liberable a hidrocodona va de aproximadamente 0,05:1 a 0,20:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es oxicodona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a oxiconona va de aproximadamente 0,037:1 a aproximadamente 0,296:1.

En ciertas modalidades, el agonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide liberable es codeína, en

donde la proporción de la naltrexona liberable a codeína va de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,044:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es hidromorfona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a hidromorfona va de 0,148:1 a aproximadamente 1,185:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es levorfanol, en donde la proporción de la naltrexona liberable a levorfanol va de aproximadamente 0,278:1 a aproximadamente 2,222:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es meperidina, en donde la proporción de la naltrexona liberable a meperidina va de aproximadamente 0,0037:1 a aproximadamente 0,296:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es metadona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a la metadona va de aproximadamente 0,056:1 a aproximadamente 0,444:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es morfina, en donde la proporción de la naltrexona liberable a morfina va de aproximadamente 0,018:1 a aproximadamente 0,148:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es oxicodona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a oxicodona va de aproximadamente 0,056:1 a aproximadamente 0,222:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es codeína, en donde la proporción de la naltrexona liberable a codeína va de aproximadamente 0,0083:1 a aproximadamente 0,033:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es hidromorfona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a hidromorfona va de aproximadamente 0,222:1 a aproximadamente 0,889:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es levorfanol, en donde la proporción de la naltrexona liberable al levorfanol va de aproximadamente 0,417:1 a aproximadamente 1,667:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es meperidina, en donde la proporción de la naltrexona liberable a la meperidina va de aproximadamente 0,0056:1 a aproximadamente 0,022:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es metadona, en donde la proporción de la naltrexona liberable a la metadona va de aproximadamente 0,083:1 a aproximadamente 0,333:1.

En ciertas modalidades, el antagonista opioide liberable es naltrexona y el agonista opioide es morfina, en donde la proporción de la naltrexona liberable a la morfina va de aproximadamente 0,028:1 a aproximadamente 0,111:1.

En ciertas modalidades, el antagonista liberable está en una cantidad para atenuar el efecto colateral del

agonista opioide liberado en el grupo que consiste de antianalgesia, hiperalgesia, hiperexcitabilidad, dependencia física, tolerancia, y combinación de cualquiera de los anteriores.

En ciertas modalidades, la cantidad del agonista liberado durante el intervalo de dosificación mejora la potencia analgésica del agonista opioide.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista receptor opioide liberable es aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 veces menor que la cantidad del agonista opioide.

En ciertas modalidades, la cantidad del antagonista receptor opioide liberable es aproximadamente 100 a 1000 veces menor que la cantidad del agonista opioide.

En ciertas modalidades, la proporción de la cantidad del antagonista liberado de la forma de dosis después de violación a la cantidad del antagonista liberado de la forma de dosis intacta es aproximadamente 3, 4, 10, 50 o 100:1; (p:p) o mayor, basado en la disolución in vitro a 1, 8, 24 y/o 36 horas de la forma de dosis en 900 ml de

Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37 grados C con o sin un cambio al Fluido Intestinal Simulado después de una hora.

El término "violación" significa cualquier manipulación mediante medios mecánicos, térmicos y/o químicos que cambian las propiedades físicas de la forma de dosis, por ejemplo, liberar el agonista opioide por liberación inmediata si este está en un forma de liberación sostenida, o hacer el agonista opioide disponible para uso inapropiado tal como administración mediante ruta alternativa, por ejemplo, parenteralmente. La violación puede ser, por ejemplo, por medio de macerado, corte, molido, masticado, disolución en solvente, calentado (por ejemplo mayor de aproximadamente 45° C), o cualquier combinación de estas.

El término "al menos bloqueando parcialmente el efecto opioide", se define para los propósitos de la presente invención por significar que el agonista opioide al menos significativamente bloquea el efecto eufórico del agonista opioide, reduciendo de esta manera el potencial del abuso del agonista opioide de la forma de dosis.

En ciertas modalidades preferidas de la presente invención, la forma sustancialmente no liberable o la forma no liberable del antagonista opioide comprende partículas de antagonista opioide en un recubrimiento que evita sustancialmente o evitan la liberación del antagonista. En modalidades preferidas, recubrimiento comprende uno o más materiales hidrofobos farmacéuticamente aceptables. El recubrimiento es preferiblemente impermeable al antagonista opioide contenido allí y es insoluble en el sistema gastrointestinal, evitando sustancialmente así la liberación del antagonista opioide cuando la forma de dosis se administra oralmente como se pretende.

De acuerdo con esto, cuando la forma de dosis oral no es violada como para comprometer la integridad del recubrimiento, el antagonista opioide contenido allí no será liberado sustancialmente durante su primer hora de transito a través del sistema gastrointestinal, y así no estaría disponible para absorción. En ciertas modalidades preferidas de la presente invención, el material hidrofobo comprende un polímero de celulosa o polímero acrílico que es insoluble en fluidos gastrointestinales e impermeable al antagonista opioide.

El término "partículas" de un antagonista opioide, como se utiliza aquí, se refiere a gránulos, esteroides, cuentas o glóbulos que comprenden el antagonista opioide. En ciertas modalidades preferidas, las partículas del antagonista opioide tienen aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2 mm de diámetro, más preferiblemente aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 mm de diámetro.

En ciertas modalidades de la presente invención, el antagonista liberable y el antagonista no liberable pueden estar contenidos en el mismo componente. Por ejemplo, cuando el antagonista opioide es recubierto con un recubrimiento que evita sustancialmente su liberación, y este entonces es mezclado con el antagonista opioide y comprimido en tabletas, ciertas cantidades del recubrimiento se pueden romper, exponiendo así antagonista opioide a ser liberado luego de la administración oral. Esta liberación se puede modificar y controlar para suministrar un efecto deseado como se describió aquí.

Preferiblemente el agonista opioide útil para la presente invención se puede seleccionar del grupo que consiste de

morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona y mezcla de estos. Los ejemplos preferidos del antagonista opioide del antagonista opioide útiles para la presente invención incluyen naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfanol, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

En ciertas modalidades de la presente invención, la proporción del agonista opioide y antagonista opioide, presentes en la formulación completa (incluyendo forma liberable y no liberable) es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 50:1 en peso, preferiblemente aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1 en peso o 15:1 a aproximadamente 30:1. La proporción en peso del agonista opioide al antagonista opioide, como se utiliza en esta solicitud, se refiere al peso de los ingredientes activos. De esta manera, por ejemplo, el peso del antagonista opioide excluye el peso del recubrimiento o matiz que hace el antagonista opioide sustancialmente no liberable, u otros posibles excipientes asociados con las partículas antagonistas. En ciertas modalidades preferidas, la proporción es aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1 en peso. En razón a que una porción

del antagonista opioide está en una forma no liberable, la cantidad de tal antagonista dentro de la forma de dosis puede variar más ampliamente que las formas de dosis de combinación del agonista/antagonista opioide donde ambos están disponibles para liberación luego de la administración en la medida en que la formulación no depende del metabolismo diferencial o limpieza hepática para el funcionamiento adecuado. Por razones de seguridad, la cantidad del antagonista opioide presente en la forma de dosis completa se selecciona por no ser dañino a humanos aun si se libera completamente al violarse la forma de dosis.

En ciertas modalidades preferidas de la presente invención, el agonista opioide comprende hidrocodona, oxycodona, o sales farmacéuticamente aceptables de estos y el antagonista opioide, presente en una forma sustancialmente no liberable, comprende la naloxona, naltrexona o sales farmacéuticamente aceptables de estas.

La forma de dosis oral que contiene un agonista opioide en combinación con el antagonista opioide liberable y no liberable incluye, pero no está limitado a, tabletas o cápsulas. Las formas de dosis de la presente invención

pueden incluir cualquier excipiente farmacéuticamente deseado conocido por aquellos expertos en la técnica. Las formas de dosis oral pueden además proporcionar una liberación inmediata del agonista opioide. En ciertas modalidades, las formas de dosis oral de la presente invención proporcionan una liberación sostenida del agonista opioide contenido allí, o una combinación de agonista controlado y de liberación inmediata. Tales formas de dosis del agonista opioide pueden ser preparadas de acuerdo con la formulaciones/métodos de elaboración conocidos por aquellos expertos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Los beneficios de la forma de dosis resistente al abuso son especialmente grandes en relación con las formas de dosis oral de agonistas opioides fuertes (por ejemplo oxycodona o hidrocodona), que proporcionan analgésicos valiosos pero que pueden ser sujeto de abuso. Esto es particularmente cierto para productos agonistas opioides de liberación sostenida que tienen una gran dosis de un agonista opioide deseable que pretende ser liberado durante un periodo de tiempo en cada unidad de dosis. Quienes abusan de la droga toman tal producto de liberación sostenido y lo maceran, muelen, extraen o

dañan de cualquier otra forma el producto de tal forma que el contenido completo de la forma de dosis se hace disponible para absorción inmediata. En razón a que tal violación de la forma de dosis de la invención da como resultado antagonista opioides (además del antagonista liberable) también se hace disponible para absorción, la presente invención suministra unos medios para frustrar tal abuso. Además, la presente invención dirige el riesgo de sobredosis a pacientes ordinarios del efecto "dumping" de la dosis completa del agonista opioide si el producto es accidentalmente masticado o macerado.

El término "liberación sostenida" se define para los propósitos de la presente invención como la liberación del agonista opioide de la forma de dosis oral en tal proporción que las concentraciones (niveles) de la sangre (por ejemplo plasma) son mantenidas dentro del rango terapéutico (por encima de las concentraciones analgésicas efectivas y mínimas o "MEAC") por debajo de los niveles tóxicos durante un periodo de 8 a 24 horas, preferiblemente durante un periodo de tiempo indicativo de una formulación de dos veces al día o una vez al día.

La invención puede proporcionar un producto más seguro (por ejemplo menos de presión respiratoria), si el producto es mal utilizado, así como también uno con menos riesgo de abuso.

En ciertas modalidades, la combinación de dos agonistas opioides se incluyen en la formulación. En modalidades adicionales, uno o más agonistas opioides se incluye y además también se incluye una droga no opioide. Tales drogas no opioides suministrarían preferiblemente analgesia adicional, e incluyen, por ejemplo, aspirina, acetaminofen, drogas antiinflamatorias no esteroides ("NSAIDS"), antagonistas NMDA, e inhibidores de ciclooxigenasa-II ("inhibidores COX-II").

Aun en modalidades adicionales, una droga no opioide también puede ser incluida la cual proporciona un efecto deseado diferente a la analgesia, por ejemplo, drogas antitusivas, expectorante, descongestionantes, o antihistamínicos, y similares.

Para los propósitos de la presente invención, el término "agonista opioide" es intercambiable con el término "opioide" o "analgésico opioide" y debe incluir

combinaciones de más de un agonista opioide, y también incluye en la base del opioide, mezclado con antagonistas opioides, agonista parciales, sales farmacéuticamente aceptables de estos, esteisómeros de estos, éteres y ésteres de estos, y mezclas de estos.

Para los propósitos de la presente invención, el término "antagonista opioide" debe incluir combinaciones de más de un antagonista opioide, y también incluye la base sales farmacéuticamente aceptables de esta, esteisómeros de estos, éteres y ésteres de estos, y mezclas de estos.

La invención descrita aquí pretende comprender todas las sales farmacéuticamente aceptables de estos de los agonistas y antagonistas opioide descritas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitada a, sales de metales tales como sal de litio, sal de potasio, sal de sodio y similares, metales alcalinoterreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenziletilenediamina y

Similares; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfato, fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos como metasulfonato, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, y similares; sales de amino ácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Algunos de los agonistas y antagonistas opioides descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar origen a enantiómeros, diastereómeros y otras forma esteisoméricas. La presente invención pretende comprender todas las posibles formas así como también sus formas racémicas y resueltas y mezclas de estos. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir en tanto los isómeros geométricos E como Z. Todos los tautómeros pretenden estar comprendidos por la presente invención también.

Como se utiliza aquí, el término "esteroisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus

átomos en el espacio. Esto incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes espejo de otro (diastereomero).

El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al cual cuatro grupos diferentes están unidos.

El término "enantiomero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no es superimponible sobre su imagen espejo y de esta manera ópticamente activa en donde el enantiómero rota el plano de luz polarizada en una dirección y su imagen espejo rota en el plano de luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o duplicación de uno de los dos formas enantioméricas de una molécula.

La presente invención está dirigida adicionalmente a un método para disminuir el potencial del abuso de una agonista opioide en una forma de dosis oral. El método

comprende suministrar el agonista opioide en una forma de dosis oral como se describió aquí.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se ha postulado que existen al menos tres subespecies de receptores opioides designados mu, kappa, y delta. Dentro de la estructura, el receptor mu se considera como involucrado en la producción de analgesia superespinal, depresión respiratoria, euforia, y dependencia física. El receptor kappa es considerado por estar involucrado en la inducción de analgesia espinal, miosis y sedación. La activación de los receptores gamma origina disforia y alucinaciones, así como también efectos estimulatorios respiratorios y vasomotores. Un receptor distinto del receptor mu y designado gamma sea descrito en el vaso deferente de ratón, Lord, et al Nature, 1977, 267, 495-99. Los agonistas opioides se consideran que ejercen sus acciones agonistas primariamente en el receptor mu y en un menor grado en el receptor kappa. Existen unas pocas drogas que parecen actuar como agonista parciales en un tipo de receptor u otro. Tales drogas inhiben un efecto techo. Tales drogas incluyen la nalorfina, propiram, y

buprenorfina. Aun otras drogas actúan como antagonistas competidores en el receptor μ y bloquean los efectos de las drogas similares o morfina, al ejercer sus acciones en los receptores kappa y omega. El término agonista - antagonista ha evolucionado para describir tales mecanismos de acciones.

La presente invención está dirigida a un analgésico opioide de liberación controlado, similar en espectro analgésico a los analgésicos opioides de liberación controlada existentes, que se formulan con el fin de reducir y minimizar el uso inadecuado, abuso y diversión. En ciertas modalidades, estas características se confieren mediante la inclusión de antagonistas opioides tales como naltrexona HCl, que es n si misma formulada en una matriz de liberación controlada única. Las propiedades de esta formulación son desarrolladas para liberar el antagonista en condiciones de uso inadecuado o violación a una cantidad desatendible de antagonistas seria liberada (una cantidad que no afecta la analgesia experimentada por el paciente) bajo la condición prescrita de uso.

En ciertas modalidades de la invención, la liberación del componente antagonista de la formulación se expresa en términos de una proporción de la liberación lograda después de violación, por ejemplo, al macerar, o masticar, con relación a la cantidad liberada de la formulación intacta. La proporción se expresa por lo tanto como [macerado] [todo], y cese a que esta proporción tenga un rango numérico de al menos 3:1 o mayor (liberación macerada en 1 hora/liberación intacta en 1 hora).

En ciertas modalidades preferidas el antagonista opioide es una forma sustancialmente no liberable que comprende a partículas de antagonista opioide recubiertas con un recubrimiento que evita sustancialmente su liberación. En modalidades preferidas, tales recubrimientos circundan las partículas antagonistas y son impermeables a la droga e insolubles en el sistema gastrointestinal. Cuando la forma de dosis de la presente invención se administra oralmente a humanos, el antagonista opioide es sustancialmente no liberado del recubrimiento y es, por lo tanto, no disponible para absorción en el cuerpo. De esta manera, el antagonista opioide, aunque presente en la forma de dosis, no bloquea sustancialmente la

efectividad analgésica del agonista opioide. Sin embargo, si la forma de dosis oral de la presente invención es violada para comprometer la integridad del recubrimiento, el antagonista opioide contenido allí se haría disponible para al menos bloquear parcialmente el efecto del agonista opioide. Esta característica disminuye el potencial del abuso o diversión del agonista opioide en la forma de dosis oral. Por ejemplo, si uno intenta abusar de la droga contenida en la forma de dosis oral de la presente invención tal, por ejemplo, masticar, macerar, moler o disolver en un solvente con calor (por ejemplo, mayor de aproximadamente 45° C a aproximadamente 50° C), el recubrimiento se dañaría y no se evitaría más que el antagonista opioide fuera liberado. Luego de la administración, el antagonista opioide sería liberado y bloquearía significativamente el efecto eufórico del agonista opioide.

En ciertas modalidades de la invención, la proporción del agonista opioide al antagonista opioide recubierto es tal que cuando la forma de dosis oral es violada para comprometer la integridad del recubrimiento que hace el antagonista opioide sustancialmente no liberable, el efecto eufórico del agonista sería negado por el

antagonista opioide cuando se utiliza inadecuadamente en un sujeto humano oralmente, parenteralmente, intranasalmente, sublingualmente. En ciertas modalidades de la invención, el efecto eufórico del agonista opioide sería negado por el antagonista opioide cuando se utiliza mal parenteral o sublingualmente.

En ciertas modalidades de la presente invención, el antagonista opioide es una forma sustancialmente no liberable que comprende un antagonista opioide disperso en una matriz que hace el antagonista sustancialmente no liberable, en donde la matriz comprende uno o más de un material hidrofobo farmacéuticamente aceptable. El antagonista es sustancialmente no liberado de la matriz, se hace así no disponible para ser absorbido durante el transito a través del sistema gastrointestinal.

En ciertas otras modalidades de la presente invención, el antagonista opioide en una matriz que hace el antagonista sustancialmente no liberable que comprende un antagonista opioide disperso en una matriz excluida por fundido, en donde la matriz comprende uno o más o un material hidrofobo farmacéuticamente aceptable.

Toda la discusión aquí dirigida al componente no liberable y su liberación luego de la violación así como también toda la discusión general es adicional a los antagonistas liberables de la forma de dosis intacta. Como se discutió, la forma liberable del antagonista se puede liberar del componente mismo como el no liberable, de un componente separado o de una combinación de ambos componentes.

El antagonista liberable de la presente invención puede comprender una cantidad del antagonista opioide tal como naltrexona en una cantidad (i) que no origine una reducción del nivel de analgesia elicitada de la forma de dosis luego de administración oral a un nivel no terapéutico (ii) que proporcionan al menos una experiencia "aversiva" medianamente negativa en sujetos humanos físicamente dependientes, por ejemplo, adictos físicamente dependientes (por ejemplo síndrome de abstinencia precipitada) cuando se toma una forma de dosis o más de una forma de dosis. Preferiblemente, la cantidad del antagonista incluido en la forma de dosis oral intacta es (iii) menos positivamente reforzada (por ejemplo menos "agradable") por un sujeto malo no físicamente dependiente, por ejemplo, el adicto a los

opioides, que una forma de dosis oral comparable sin el antagonista incluido.

La cantidad del antagonista que es útil para lograr los parámetros (i)-(iii) establecido el párrafo precedente se puede determinar al menos en parte, por ejemplo, a través del uso de ensayos "sustitutos", tal como una escala VAS (donde el sujeto gradúa su percepción del efecto de la forma de dosis) y/o por vía de la medición tal como el tamaño de la pupila (medición mediante pupilometría). Tal medición le permite a un experto en la técnica determinar la dosis del antagonista con relación a la dosis del agonista que origina la disminución de los efectos opiáceos del agonista. Subsecuentemente, un experto en la técnica puede determinar el nivel del antagonista opioide que origina los efectos aversivos en sujetos físicamente dependiente así como también el nivel del antagonista opioide que minimiza "las calificaciones gusto" o las propiedades de refuerzo del opioide en adictos no físicamente dependientes. Una vez estos niveles de antagonista opioide son determinados, es posible entonces determinar el rango de las dosis de antagonista en o por debajo de este nivel lo que sería

útil para lograr los parámetros (i)-(iii) establecidos en el párrafo precedente.

En ciertas modalidades preferidas, el agonista o analgésico opioide se selecciona del grupo que consiste de hidrocodona, morfina, hidromorfona, oxicodona, codeína, levorfanol, meperidina, metadona, o sales de estos, o mezclas de estos. En ciertas modalidades preferidas el agonista opioide es hidrocodona u oxicodona. Las dosis Equianalgésicas de estos opioides, en comparación con una dosis de 15 mg de hidrocodona, se establecen en la tabla I adelante:

Tabla I: Dosis Equianalgésicas de Opioide

Opioide	Dosis calculada (mg)
Oxicodona	13,5
Codeína	90,0
Hidrocodona	15,0
Hidromorfona	3,375
Levorfanol	1,8
Meperidina	135,0
Metadona	9,0

Morfina	27,0
---------	------

Con base en la proporción de la naltrexona liberable en una cantidad desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg por 15 mg de hidrocodona, la proporción aproximadamente de naltrexona a 1 mg de cada opioide se establece en la tabla 2.

Tabla 2: Proporción en peso de naltrexona por dosis de opioide

Dosis de Opiode	Proporción en peso de naltrexona por 1 mg de opioide
Oxicodona	0,037 a 0,296
Codeína	0,005 a 0,044
Hidrocodona	0,033 a 0,267
Hidromorfona	0,148 a 1,185
Levorfanol	0,278 a 2,222
Meperidina	0,0037 a 0,0296
Metadona	0,056 a 0,444
Morfina	0,018 a 0,148

Con base en la proporción de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 3 mg de naltrexona por 15 mg de naltrexona, la proporción aproximadamente de naltrexona a 1 mg de los opioides se establece en la tabla 3.

Tabla 3: Proporción en peso de naltrexona por dosis de opioide

Dosis de Opiode	Proporción en peso de naltrexona
Oxicodona	0,056 a 0,222
Codeína	0,0083 a 0,033
Hidrocodona	0,050 a 0,200
Hidromorfona	0,222 a 0,889
Levorfanol	0,417 a 1,667
Meperidina	0,0056 a 0,022
Metadona	0,083 a 0,333
Morfina	0,0028 a 0,111

Las proporciones de los opiodes a otros antagonistas además de la naltrexona se pueden obtener al comparar las dosis equivalentes de otros antagonistas a dosis iguales

de naltrexona. La especificación y los ejemplos de la PCT/US98/27257 que describe las formulaciones de antagonista/agonista opiode liberable se incorpora aquí como referencia en combinación con el antagonista secuestrado como se describe aquí.

El antagonista liberable de la presente invención puede comprender una cantidad del antagonista opiode que pueda mejorar significativamente la potencia del agonista opiode y simultáneamente atenuar los efectos colaterales indeseables, incluyendo la dependencia física, originada por la administración crónica de dicho agonista opiode. La morfina y otros agonistas opiodes de actuación bimodal (exhibitorio/excitatorio) unidos a y los inhibidorios activados y los receptores opiodes excitatorios sobre neuronas nociceptivas que median el dolor. La activación de los receptores inhibidorios mediante dichos agonistas originan analgesia. La activación de los receptores excitatorios mediante dichos agonistas dan como resultado efectos antianalgésicos, desarrollo de dependencia física, tolerancia, hiperexcitabilidad, hiperalgesia y otros efectos colaterales indeseables. La coadministración del antagonista opiode liberable que se une e inactiva los receptores opiodes excitatorios dan

como resultado el bloqueo de los efectos colaterales antianalgésicos excitatorios de dichos agonistas opiodes sobre estas neuronas, resultando de esta manera en una potencia analgésica mejorada que permite el uso de dosis inferiores de morfina u otros analgésicos opiodes convencionales. La especificación y los ejemplos de la patente estadounidense No. 5,472,943 que describe tales formulaciones y métodos se incorpora aquí como referencia en combinación con los antagonistas secuestrados como se describen aquí.

Todas las referencias conocidas de antagonistas opiodes liberables con agonistas opiodes tales como la patente estadounidense No. 3,773,955 (Pachter, et al.); la patente estadounidense No. 3,493,657 (Lewenstein, et al) la patente estadounidense No. 4,457,933 (Gordon et al.); la patente estadounidense No. 4,582,835 (Lewis); la patente estadounidense No. 5,512,578; 5,472,943; 5,580,876, y 5,767,125 (Crain) y la patente estadounidense No. 4,769,372 y 4,785,000 (Kreek) se pueden combinar con un antagonista secuestrado como se describe aquí y todas estas referencias son incorporadas aquí como referencia.

La solicitud provisional estadounidense No. 60/181,369 y la 60/181,358 ambas presentadas en febrero 6, 2000 se incorporan aquí como referencia en combinación con los tres componentes de la invención como se describen aquí.

Todos los productos comerciales de agonistas opiodes y antagonistas liberables se pueden combinar con un antagonista secuestrado como se describe aquí, por ejemplo, Talwin NX puede ser formulado con un antagonista secuestrado para reducir el abuso oral así como también el abuso parenteral del opiode allí.

En las modalidades preferidas, los agonistas opiodes útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileilina, benzil morfina, benzitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitaceno, codeína, dezomorfina, dextromoradina, desocina, diamprodina, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiltiambuteno, dioxafenilbutirato, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiltiambutemno, etilmorfina, etonitaceno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona,

cetobemidona, levorfanol, levofenazilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normorfina, norbipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaveretum, pentazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profetacina, promedol, properidina, propoxifeno, sulfenantil, tilidina, tramadol mezclas de cualquiera de los anteriores, sales de cualquiera de los anteriores y similares. En ciertas modalidades, la cantidad de los agonistas opiodes en la composición opioide reivindicada puede ser aproximadamente 75 ng a 750 mg.

Aunque la hidrocodona y la oxicodona son efectivas ene. Manejo del dolor, se ha producido un incremento en su abuso por individuos que son sicológicamente dependientes de opioides o que utilizan mal los opioides por razones no terapéuticas. La experiencia previa con los opioides ha demostrado una disminución del abuso potencial cuando los objetos son administrados en combinación con un antagonista narcótico especialmente en paciente que son ex adictos. Weinhold LL, et al. Buprenorphine Alone and in Combination with Naltraxone in Non-Dependent Humans,

Drug an Alcohol Dependence 1992; 30:263-274; Mendelson J., et al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin Pharm Ther. 1996; 60: 105-114; los cuales se incorporan aquí como referencia. Estas combinaciones, sin embargo, no contienen el antagonista opiode que está en una forma sustancialmente no liberable. En su lugar, el antagonista opioide se libera en el sistema gastrointestinal cuando se administra oralmente y se hace disponible para absorción, confiando en la fisiología del huésped para metabolizar diferencialmente el agonista y el antagonista y negar los efectos agonistas.

La hidrocodona es un analgésico narcótico semisintético y antitusivo con acciones múltiples del sistema nervioso central y gastrointestinal. Químicamente, la hidrocodona es 4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, y también es conocida como dihidrocodeína. Como otros opiodes, la hidrocodona puede formar hábito y puede producir dependencia a la droga del tipo morfina. En dosis en exceso de hidrocodona, como en otros derivados de opio, la respiración se deprimirá.

La hidrocodona oral también está disponible en Europa (Bélgica, Alemania, Grecia, Italia, Luxemburgo, Noruega y Suiza) como un agente antitusivo. Una formulación parenteral también está disponible en Alemania como un agente antitusivo. Para uso como un analgésico, el bitartrato de hidrocodona está comercialmente disponible en los Estados Unidos solamente como una combinación fija con drogas no opioides (es decir Ibuprofeno, Acetaminofén, Aspirina, etc.) para alivio del dolor moderado a moderadamente severo.

Una forma de dosis común de hidrocodona está con combinación con acetaminafén y está comercialmente disponible, por ejemplo, como Lortab® en los Estados Unidos de UCB Pharma, Inc. Como 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg y 10/500 mg de tabletas de hidrocodona/acetaminofén. Las tabletas también están disponibles en la proporción de 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 650 mg de acetaminofén; y 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 750 mg de acetaminofén. La hidrocodona en combinación con aspirina se da en una forma de dosis oral a adultos generalmente de 1 a 2 tabletas cada 4 a 6 horas cuando se necesita aliviar el dolor. La forma de tableta es de 5 mg de bitartrato de

hidrocodona y 22 mg de Aspirina con 32 mg de cafeína; o 5 mg de bitartrato de hidrocodona y 500 mg de Aspirina. Una formulación relativamente nueva comprende bitartrato de hidrocodona e ibuprofeno. El Vicoprofen® comercialmente disponible en los Estados Unidos de Knoll Laboratorios. Es una tarjeta que contiene 7,5mg de bitartrato de hidrocodona y 200 mg de ibuprofeno. La presente invención contempla comprender todas las tales formulaciones, con la inclusión de un antagonista opioide en forma liberable y no liberable.

La oxycodona, químicamente conocida como 4,5-expoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona, es un agonista opioide cuya principal acción terapéutica es la analgesia. Otros efectos terapéuticos de la oxycodona incluyen la anxiolisis, la euforia y la sensación de relajación. El mecanismo preciso de su acción analgésica no es conocido, pero los receptores opiodes CNS específicos para los compuestos endógenos con actividad similar a los opioides se han identificado a través del cerebro y la espina dorsal juega un papel en los efectos analgésicos de esta droga.

La oxycodona está comercialmente disponible en los Estados Unidos, por ejemplo, como Oxycotin® de Purdue Pharma L.P. como tabletas de liberación controlada para administración que contienen 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg de clorhidrato de oxycodona, y como OxyIR™, también de Purdue Pharma L.P., como cápsulas de liberación inmediata que contienen 5 mg de clorhidrato de oxycodona. La presente invención contempla comprender todas las tales formulaciones, con la inclusión de un antagonista opiode en una forma sustancialmente no liberable.

En modalidades preferidas, el antagonista opiode de la presente invención incluye naltrexona, nalmeveno, ciclazacina, levalorfan y mezclas de estos. En ciertas modalidades preferidas, el antagonista opiode es naloxona y natrexona. En ciertas modalidades, en la cantidad del antagonista opiode, presente en una forma sustancialmente no liberable, puede ser aproximadamente 10 ng a 275 mg.

La naloxona es un antagonista opiode que es casi nulo en los efectos agonistas. Las dosis subcutáneas de hasta 12 mg de naloxona no produce efectos subjetivos discernibles, y 24 ng de naloxona origina solo ligera somnolencia. Pequeñas dosis (0,4 - 0,8 mg) de naloxona

dada intramuscularmente o intravenosamente al hombre le evitan o reversan de manera rápida los efectos de los agonistas opiodes finales a la morfina. 1 mg de naloxona intravenosamente se ha reportado por bloquear completamente el efecto de 25 mg de heroína. Los efectos de naloxona son vistos casi inmediatamente después de la administración intravenosa. La droga se absorbe después de la administración oral pero se ha reportado por metabolizarse en una forma inactiva rápidamente en su primer paso a través del hígado de tal forma que se ha reportado por tener significativamente más baja potencia que cuando se administra parenteralmente. La dosis oral de más de 1 g se ha reportado por ser casi completamente metabolizada en menos de 24 horas. Se ha reportado que el 25% de naloxona administrada sublingualmente se absorbe. Weinberg, et al., Sublingual Absorption of Selective Opiode Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44: 335-340.

Otros antagonistas opiodes, por ejemplo ciclazocina y naltrexona, las cuales tienen sustituciones ciclopropilmetilo sobre el nitrógeno, retienen mucha de la eficacia mediante la ruta oral y sus duraciones de

acción son mucho mayores, aproximando las 24 horas después de las dosis orales.

En el tratamiento de pacientes previamente adictos a opiodes, la naltrexona se ha utilizado en grandes dosis orales (sobre 100 mg) para evitar los efectos euforigénicos de los agonistas opiodes. La naltrexona se ha reportado por ejercer una acción de bloqueo preferencial fuerte contra sitios sobre delta. La naltrexona es conocida como un congénere sintético de oximorfona con propiedades agonistas no opiodes, y difiere en su estructura de la oximorfona por el reemplazo del grupo metilo localizado sobre el átomo de nitrógeno de la oximorfona con un grupo ciclopropilmentilo. La sal de clorhidrato de naltrexona es soluble en agua hasta aproximadamente 100 mg/cc. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de la naltrexona se han evaluado en estudios animales y clínicos múltiples. Ver, por ejemplo, Gonzalez JP, et al. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opiod Dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213, incorporado aquí como referencia. Luego de la administración oral, la naltrexona se absorbe rápidamente

(una hora) y tiene una biodisponibilidad oral que varía desde 5 - 40%. La unión de la proteína de la naltrexona es de aproximadamente del 21% y el volumen de distribución que sigue la administración de dosis simples es de 16,1 L/kg.

La naltrexona está comercialmente disponible en forma de tableta (Revia®, DuPont) para el tratamiento de dependencia de alcohol y para el bloqueo de opiodes exógenamente administrados. Ver por ejemplo, Revia (naltrexone hydrochloride tablets). Physicians Desk Reference 51st ed., Montéale, NJ. "Medical Economics" 1977; 51: 957-959. una dosis de 50 mg de Revia bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg IV administrados de heroína durante hasta 24 horas.

Es conocido que cuando se coadministra con morfina, la heroína u otros opiodes sobre una base crónica, la naltrexona bloquea el desarrollo de la dependencia física a los opiodes. Se cree que el método por el cual la naltrexona bloquea los efectos de la heroína es al unirse competitivamente en los receptores opiodes. La naltrexona se ha utilizado para tratar la adicción de narcóticos al bloquear completamente los efectos de los opiodes. Se ha

encontrado que la mayoría exitosa del uso de naltrexona para la adición a narcóticos es con adictos a narcóticos que tienen buena prognosis como parte de un programa ocupacional o de rehabilitación comprensivo que involucra el control del comportamiento y otros métodos de mejoramiento de cumplimiento. Para el tratamiento de la dependencia a narcóticos con naltrexona es deseable que el paciente esté libre de opioide durante al menos 7 - 10 días. La dosis inicial de la naltrexona para tales propósitos ha sido típicamente aproximadamente 25 mg, y si no se presenta un retiro de los signos, la dosis se puede incrementar a 50 mg por día. Una dosis diaria de 50 mg se considera que produce un bloque o clínico adecuado de las acciones de los opiodes parenteralmente administrados. La naltrexona también se ha utilizado para el tratamiento del alcoholismo como un adyuvante con los métodos sociales y psicoterapéuticos.

En ciertas modalidades de la presente invención, la proporción de agonistas opiodes a la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide de la forma de dosis oral es tal que el efecto del agonista opioide es al menos parcialmente bloqueado cuando la forma de dosis es masticada, macerada o disuelta en un solvente

y calentada, y administrada oralmente, intranasalmente, parenteralmente o sublingualmente. En razón a que la forma de dosis oral de la presente invención cuando se administra adecuadamente como se pretende, no liberaría sustancialmente al antagonista opioide, la cantidad de tal antagonista se puede variar más ampliamente que si el antagonista opioide está disponible para ser liberado en el sistema gastrointestinal luego de la administración oral. Por razones de seguridad, la cantidad del antagonista presente en una forma sustancialmente no liberable no debe ser dañino a los humano aún en liberación completa. La proporción del agonista opioide particular al antagonista se puede determinar sin experimentación indebida por un experto en la técnica.

La forma de dosis oral de la presente invención puede adicionalmente incluir, además del agonista opioide y del antagonista liberable y no liberable una o más drogas que puedan o no puedan actuar sinérgicamente con esta. Así, en ciertas modalidades, una combinación de dos agonistas opiodes se puede incluir en la forma de dosis, además de los antagonistas opiodes. Por ejemplo, la forma de dosis puede incluir dos agonistas opiodes que tienen diferentes propiedades, tales como vida media, solubilidad,

potencia, y una combinación de cualquiera de los anteriores. En aún modalidades adicionales, uno o más agonistas opioides se incluyen y una droga no opiode adicional también se incluye, además de la antagonista opiode. Tal droga no opiode suministraría preferiblemente analgesia adicionales incluye, por ejemplo, aspirina, acetaminofén; drogas antiinflamatorias no esteroides ("NSAIDS"), por ejemplo, ibuprofeno, cetoprofeno, etc.; antagonista receptor de n-metil-D-Aspartato (NMDA), por ejemplo un morfinano tal como dextrometorfano o dexrorfano, o cetamina; inhibidores de ciclooxigenada-2 ("inhibidores de COX-II"); y/o antagonistas de receptor de glicina.

En ciertas modalidades preferidas de la presente invención, la invención permite el uso de dosis inferiores de analgésico opiode en virtud de la inclusión de un agonista no opiode adicional, tal como NSAID o un inhibidor de COX-2. Al utilizar cantidades inferiores de cualquiera o ambas drogas, los efectos colaterales asociados con el manejo efectivo del dolor en humanos se reduce.

Los agentes antiinflamatorios no esteroides adecuados, incluyen ibuprofeno, diclofenac, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, cetoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprocin, pramoprofen, muproprofen, trioxaprofen, suprofen, aminoprofen, ácido tiaprofénico, fluprofén, ácido buclórico, indometacin, sulindac, tolmetin, somepirac, tiopinac, zidometacin, azemetacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurizal, flufenizal, piroxicam, sudoxicam, o soxicam y los similares. Las dosis útiles de estas drogas son bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. Los antagonistas receptores de N-metil-D-Aspartato (NMDA) son bien conocidos en la técnica, y comprenden, por ejemplo, morfinaos tales como dextrometorfano o dextrofano, cetamina, d-metadona o sales farmacéuticamente aceptables de estas. Para los propósitos de la presente invención, el término "antagonistas NMDA" también son considerados por comprender drogas que bloquean la una consecuencia intracelular mayor de activación del receptor NMDA, por ejemplo un gangliósido tal como GM₁ o GT_{1b}, una fenotiacina tal como trifluoperazina o una natalenosulfonamida tal como N-(6-aminohexil)-5-cloro-1-naftalenosulfonamida.

Estas drogas son establecidas para inhibir el desarrollo de la tolerancia y/o dependencia de drogas selectivas, por ejemplo, analgésicos narcóticos tales como morfina codeína, etc. En la patente estadounidense No. 5,321,012 y 5,556,878 (ambas de Mayes, et al.), y para tratar el dolor crónico en la patente estadounidense No. 5, 502,058 (Mayer et al.), todas las cuales se incorporan aquí como referencia. Los antagonistas de NMDA se pueden incluir solos, o en combinación con anestésicos locales tales como lidocaína, como redescrive en estas patentes de Mayes et al.

El tratamiento del dolor crónico por vía del uso del antagonista del receptor de glicina y la identificación de tales drogas se describe en la patente estadounidense No. 5,514,680 (Weber et al), incorporada aquí como referencia.

Los inhibidores de COX-2 se han reportado en la técnica y muchas estructuras químicas son conocidas por producir la inhibición de ciclooxigenasa-2. Los inhibidores de COX-2 son descritos, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 5,616,601, 5,604,260; 5,593,994; 5,550,1452; 5,536,752; 5,521,213; 5,474,995; 5,639,780; 5,604,253;

5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944; y 5,130,311, todos los cuales se incorporan aquí como referencia. Ciertos inhibidores de COX₂ preferidos incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, ácido c-metoxi-2-naftilacético (6-MNA), MK-966 (también conocido como Vioxx), nabumetona prodroga para la 6-MNA), nimesulide, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de estos. Los niveles de dosis del inhibidor de COX-2 del orden de aproximadamente 0,05 mg a apc 140 mg por kilogramo de peso de cuerpo por día son terapéuticamente efectivos en combinación con un analgésico opioide. Alternativamente, aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 7 mg por paciente por vía de inhibidor de COX-2 se administra en combinación con un analgésico opioide.

En aún modalidades adicionales, una droga no opioide se puede incluir la cual suministra un efecto deseado diferente a la analgesia, por ejemplo, antitusivo, expectorante, descongestionante, drogas antihistamínicas, anestésicos locales, y similares.

Preparación de antagonista opioide en una forma
sustancialmente no liberable o no liberable

En ciertas modalidades de la presente invención, un antagonista opiode en una forma sustancialmente no liberable se puede preparar al combinar el antagonista con uno o más de los materiales hidrófobos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las partículas antagonistas opiodes se pueden recubrir con un recubrimiento que evita sustancialmente la liberación del antagonista, el recubrimiento comprende el o los materiales hidrófobos. Otro ejemplo sería un antagonista opiode que se dispersa en una matriz que hace al antagonista ser sustancialmente no liberable, la matriz comprende el o los materiales hidrófobos. En ciertas modalidades, el material hidrófobo farmacéuticamente aceptable comprende un polímero de celulosa seleccionado del grupo que consiste de etilcelulosa, acetato de celulosa, propionato de celulosa (peso molecular bajo, medio o alto), acetato propionato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato eftalato de celulosa y triacetato de celulosa. Un ejemplo de etilcelulosa es uno que tiene un contenido etoxi de 44 a 55%. La etilcelulosa se puede utilizar en la forma de una solución alcohólica. En otras ciertas modalidades, el material hidrófobo

comprende ácido polipláctico, ácido poliglicólico o un copolímero del ácido poliláctico y poliglicólico.

En ciertas modalidades, el material hidrófobo puede comprender un polímero de celulosa seleccionado del grupo que consiste de éter de celulosa, éster de celulosa, esteréter de celulosa, y celulosa. Los polímeros celulósicos tienen un grado de sustitución, D.S. sobre la unidad anhidroglucosa, de mayor de 0 y hasta 3 inclusive. Por el grado de sustitución se entiende el número promedio de grupos hidroxilo presentes en la unidad anhidroglucosa que comprende el polímero de celulosa que es reemplazado por un grupo sustituyente. Los materiales representativos incluyen un polímero seleccionado del grupo que consiste de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, mono, di, y tricelulosa alcanilatos, moni, di, y tricelulosa aroxilatos, y mono, di, y tricelulosa alquenilatos. Los polímeros de ejemplos incluyen acetato de celulosa que tiene un D.S. y un contenido de acetilo de hasta 21% de acetato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de hasta el 32 al 39,8%, acetato de celulosa que tiene un D.S. de 1 a 2 y un contenido de acetilo de 21 a 35% de

acetato de celulosa que tiene un D.S. de 2 a 3 y contenido de acetilo de 35 a 44,8%.

Los polímeros celulósicos más específicos incluyen propionato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8 y un contenido de propilo de 39,2 a 45 y un contenido de hidroxilo de 2,8 a 5,4%, butirato de acetato de celulosa que tiene un D.S. de 1,8, y un contenido de acetilo de 13 a 15% y un contenido de butirilo de 34 a 39%, butirato de cegato de celulosa que tiene un contenido de acetilo de 2 a 29%, un contenido de butirilo de 17 a 53% y un contenido de hidroxilo de 0,5 a 4,7%; triacilato de celulosa que tiene un D.S. de 2,9 a 3 tal como triacetato de celulosa, trivalerato de celulosa, trilaurato de celulosa, triptalpalmitato de celulosa, trisuccinato de celulosa, y trioctanato de celulosa, diacilatos de celulosa que tienen un D.S. de 2,2 a 2,6 tal como disuccinato de celulosa, dipalmitato de celulosa, dioctanato de celulosa y pentanoato de celulosa y coésteres de celulosa tales como acetato butirato de celulosa, acetato octanoatobutirato de celulosa y acetato propionato de celulosa.

Los polímeros de celulosa adicionales útiles para la preparación de antagonistas opiodes en una forma sustancialmente no liberble incluyen acetato de dimetilcelulosa acetaldehído, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, y dimetilaminocelulosa acetato de acetato de celulosa.

Un polímero acrílico útil para la preparación del antagonista opioide en una forma no sustancialmente liberable incluye, pero no está limitado a, resinas acrílicas que comprende copolímeros sintetizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (por ejemplo copolímero del éster alquílico inferior del ácido acrílico y el éster alquílico inferior del ácido metacrílico) que contienen aproximadamente 0,02 a 0,03 moles de un tri(alquilo inferior) grupo amonio por mol de monómeros acrílicos y metacrílicos utilizados. Un ejemplo de una resina acrílica adecuada es un polímero elaborado por Rohm Pharma GMBH y vendido bajo Eudragit® RS marca registrada. Eudragit RS30D es el preferido. El Eudragit® RS es un copolímero insoluble en agua de acrilato de etilo (EA), metilmetacrilato (MM) y cloruro de trimetilamonio metilmetacrilato (TAM) en el cual la proporción molar del TAM al resto de los componentes (EA

y MM) es 1:40. Las resinas acrílicas tales como el Eudragit® RS se pueden utilizar en la forma de suspensión acuosa. En ciertas modalidades de la invención el polímero acrílico se puede seleccionar de copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, etoxietilmetacrilatos, cianoetilmetacrilato, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), alquilamida copolímero de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metilmetacrilato), poliacrilamida, copolímero de aminoalquilmetacrilato, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de glicidilmetacrilato.

Cuando el antagonista opiode es una forma sustancialmente no liberable comprende partículas de antagonistas opioides recubiertas con un recubrimiento que hace el antagonista sustancialmente no liberable, y cuando un polímero de celulosa o un polímero acrílico se utiliza para la preparación de la composición de recubrimiento, los plastificadores adecuados, por ejemplo, acetil trietil citrato y/o acetil tributil citrato se pueden mezclar con el polímero. El recubrimiento también puede contener aditivos tales como agentes colorantes, talco

y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica de recubrimiento.

La composición de recubrimiento se puede aplicar sobre partículas antagonistas opiodes al rociarla sobre las partículas utilizando cualquier equipo de rociado conocido en la parte. Por ejemplo, un sistema de lecho fluidizado de Wuster se puede utilizar en el cual un chorro de aire inyectado del subyacente, fluidiza el material de recubrimiento y efectúa el secado aunque se rocíe recubrimiento de polímero insoluble. El grosor del recubrimiento dependerá de las características de la composición de recubrimiento particular a ser utilizada. Sin embargo, está dentro de la capacidad de un experto en la técnica determinar mediante experimentación de rutina al grosor óptimo de un recubrimiento particular requerido para una forma de dosis particular de la presente invención.

El material hidrófobo farmacéuticamente aceptable útil para la preparación de antagonistas opioides en una forma sustancialmente no liberable incluye un polímero biodegradable que comprende un poli(ácido láctico/glicólico) ("PLGA"), un polilacturo, un

poliglicoluro, un polianhídrido, un poliortoéster, policaprolactonas, polifosfacenos, polisacáridos, polímeros proteináceos, poliésteres, polidioxanona, poligluconato, copolímeros de ácido poliláctico óxido de polietileno, poli(hidroxibutirato), polifosfoéster o mezclas o combinaciones de cualquiera de estos.

En ciertas modalidades, el polímero biodegradable comprende un poli(ácido láctico/glicólico), un copolímero de ácido láctico y glicólico, que tiene un peso molecular de aproximadamente 2.000 a aproximadamente 500.000 Daltons. La proporción del ácido láctico al ácido glicólico es de aproximadamente 100:0 a aproximadamente 25:75, con la proporción de ácido láctico a ácido glicólico de 65:35 siendo la preferida.

El poli(ácido láctico/glicólico) se puede preparar mediante el procedimiento establecido en la patente estadounidense No. 4,293,539 (Ludwig et al.), cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad. En resumen, Ludwig prepara el copolímero mediante condensación de ácido láctico y ácido glicólico en la presencia de catalizadores de copolimerización fácilmente removibles (por ejemplo una resina de

intercambio de iones de ácido fuerte tal como Dowex HCR-W2-H). la cantidad del catalizador no es crítica para la polimerización pero típicamente va de 0,01 a aproximadamente 20 partes en peso con relación al peso total del ácido láctico y ácido glicólico combinados. La reacción de polimerización se puede conducir sin solventes a una temperatura desde aproximadamente 100° Ca aproximadamente 250° C durante aproximadamente 48 a aproximadamente 96 horas, preferiblemente bajo una presión reducida para facilitar la remoción del agua y subproductos. El poli(ácido láctico/glicólico se remueve entonces mediante filtración de la mezcla de reacción fundida en un solvente orgánico tal como diclorometano o acetona y luego se filtra para removerle catalizador.

Una vez el antagonista opiode en una forma sustancialmente no liberable se prepara, se puede combinar con un agonista opioide y un antagonista liberable, junto con excipientes convencionales conocidos en la técnica, para preparar la forma de dosis oral de la presente invención.

En ciertas modalidades preferidas de la invención, la forma de dosis oral es una cápsula o una tableta. Cuando

se formula como una tableta, los agentes se pueden combinar con uno o más excipientes farmacéuticos inertes no tóxicos que son adecuados para la elaboración de tabletas. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes granulantes o desintegrantes tales como almidón de maíz, agentes ligantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio.

La forma de dosis oral de la presente invención se puede formular para suministrar liberación inmediata del agonista opioide contenido allí. En otras modalidades de la invención, sin embargo, la forma de dosis oral suministra liberación sostenida del agonista opioide.

En ciertas modalidades las formas de dosis oral proporcionan liberación sostenida del agonista opioide y/o el antagonista liberable se puede preparar al mezclar el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable con el agonista y el antagonista liberable y los excipientes farmacéuticos deseables para suministrar una tableta, y luego recubrir la tableta con el recubrimiento de tableta de liberación sostenida.

En ciertas modalidades de la invención, las tabletas de agonista opioide de liberación sostenida se pueden preparar al mezclar en la forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide con un antagonista opioide liberable y un agonista de una matriz que suministra las tabletas con propiedades de liberación sostenida.

La descripción detallada para la preparación de las formas de dosis orales de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención se establecen adelante.

PREPARACIÓN DE FORMAS DE DOSIS DE LIBERACIÓN CONTROLADA
QUE CONTIENEN AGONISTAS OPIOIDES Y FORMAS SUSTANCIALMENTE
NO LIBERABLES DE UN ANTAGONISTA OPIOIDE

Una combinación del agonista opioide y una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide se pueden formular como una formulación oral controlada o de liberación sostenida en cualquier tableta adecuada, tableta recubierta o formulación de multipartícula conocida por aquellos expertos en la técnica. La forma de dosis de liberación sostenida puede opcionalmente incluir un portador de liberación sostenida que se incorpora en

la matriz junto con el agonista opioide y una forma no disponible de un antagonista opioide o se puede aplicar como un recubrimiento de liberación sostenida.

En las modalidades en las cuales el agonista opioide comprende hidrocodona, la forma de dosis oral de liberación sostenida puede incluir dosis analgésicas de aproximadamente 8 mg a aproximadamente 50 mg de hidrocodona por dosis unitaria. En las formas de dosis orales de liberación sostenida donde la hidromorfona es el opioide activo terapéuticamente activo, se incluyen una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de clorhidrato de hidromorfona. En otra modalidad, el agonista opioide comprende morfina, y las formas de dosis oral de liberación sostenida de la presente invención incluyen desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de morfina en peso. En aún otras modalidades, el agonista opioide comprende oxicodona y las formas de dosis oral de liberación sostenida incluyen desde aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de oxicodona. En ciertas modalidades preferidas, las formas de dosis oral de liberación sostenida incluyen desde aproximadamente 20 mg a aproximadamente 20 mg de oxicodona. Para las formulaciones de oxicodona de

liberación controlada son conocidas en la técnica. Los siguientes documentos describen varias formulaciones de oxycodona de liberación controlada adecuadas para el uso en la invención descrita aquí, y procesos para su elaboración. Las patentes estadounidenses Nos. 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; y 5,656,295. El agonista opioide puede comprender tramadol y las formas de dosis oral de liberación sostenida puede incluir desde aproximadamente 25 mg a 800 mg de tramadol por dosis unitaria. La forma de dosis puede contener más de un agonista opioide para suministrar un efecto terapéutico sustancialmente equivalente. Alternativamente, la forma de dosificación puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de los agonistas opioides útiles en la presente invención.

En una modalidad preferida de la presente invención, la forma de dosificación de liberación sostenida comprende tales partículas que contienen el agonista opioide, en donde las partículas tienen un diámetro entre cerca 0,5 mm a cerca 2,5 mm, preferiblemente entre cerca de 0,5 mm a cerca 2 mm.

Las partículas del agonista opioide están preferiblemente recubiertas con una película con un material que permite la liberación del agonista opioide a una velocidad sostenida en el medio acuoso. El recubrimiento de película es escogido de modo que se logre en combinación con otras propiedades establecidas, una velocidad de liberación in vitro deseada. Las formulaciones con recubrimiento para liberación sostenida de la presente invención deben ser capaces de producir una película continua y fuerte que es suave y elegante, capaz de soportar los pigmentos y otros aditivos del recubrimiento, no tóxicos, inertes y libres de pegajosidad.

Las formas de dosificación comprenden un agonista opioide y un antagonista opioide sustancialmente no liberable que puede opcionalmente estar recubierto con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación del agonista opioide o para la protección de la formulación. En una modalidad, los recubrimientos se han suministrado para permitir que la liberación sea dependiente de pH o independiente de pH, por ejemplo, cuando se han expuesto a fluidos gastrointestinales. Un recubrimiento dependiente de pH sirve para liberar el

opioide en áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino pequeño, tal que un perfil de absorción se suministra el cual es capaz de proveer por lo menos cerca de 8 horas y preferiblemente cerca de 12 horas hasta cerca 24 horas de analgésico a un paciente. Cuando el recubrimiento independientemente de pH se desea, el recubrimiento está diseñado para lograr una liberación óptima del opioide sin importar los cambios de pH en el fluido ambiental, por ejemplo el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberen una porción de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estomago, y libere el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

Las formulaciones de acuerdo con la invención que utilizan recubrimientos dependientes de pH para obtener las formulaciones puede también impartir un efecto de acción repetida así la droga no protegida es recubierta sobre el recubrimiento entérico y es liberada en le estomago, aunque el resto que está protegido por el recubrimiento entérico es liberado más adelante el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes de pH pueden ser usados de acuerdo con la presente

invención incluyendo shellac, eftalato de acetato de celulosa (CAP), eftalato de acetato de polivinilo (PVAP), eftalato de hidroxipropilmetil celulosa y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zein, y similares.

En ciertas modalidades preferidas, el sustrato (por ejemplo, la pepa núcleo de la tableta, partícula de matriz) contiene el analgésico opioide (con o sin los inhibidores COX-2) está recubierta con un material hidrofóbico seleccionado de (i) un alquilcelusa; (ii) un polímero acrílico, o (iii) mezcla de ellos. El recubrimiento puede ser aplicado en la forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento puede también ser aplicado para obtener una ganancia en peso de cerca de 2 a cerca de 25% del sustrato para poder obtener un perfil de liberación sostenido. Los recubrimientos derivados de dispersiones acuosas se describen, por ejemplo, en detalle en la patente Estadounidense No. 5,273,760 y 5,286,493, asignado en la presente invención y por lo tanto incorporada por referencia.

Otros ejemplos de formulaciones de liberación sostenida y recubrimientos que pueden ser usados de acuerdo con la

presente invención incluyen las patentes Estadounidenses del asignado presente Nos. 5,324,351; 5,356,467, y 5,472,712 incorporadas aquí como referencia en su totalidad.

POLÍMETROS DE ALQUILCELULOSA

Los materiales y polímeros celulósicos, que incluyen alquilcelulosas, suministran materiales hidrofóbicos bien adecuados para recubrir las perlas de acuerdo con la invención. Simplemente por vía de ejemplo, un polímero preferido de alquilcelulósico es el etilcelulosa, aunque el técnico podrá apreciar que otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa pueden ser fácilmente empleados, solos o en cualquier combinación, como todo o parte de un recubrimiento hidrofóbico de acuerdo con la invención.

Una dispersión acuosa comercialmente disponible de etilcelulosa es Aquacoat® (FMC Corp., Filadelfia, Pensilvania, U.S.A.). Aquacoat® es preparada por medio disolver la etil celulosa en un disolvente orgánico no miscible en agua y luego emulsificar el mismo en agua en la presencia de un tensoactivo y un estabilizador.

Después de la homogenización para generar gotitas de submicrones, el disolvente orgánico es evaporado bajo vacío para formar un seudolatex. El plastificador no se incorpora en el seudolatex durante la fase de fabricación. Así, antes de usar el mismo como un recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificador adecuado antes del uso.

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa que está disponible comercialmente es Surelase® (Colorcon, Inc., West Point, Pensilvania, U.S.A.). Este producto es preparado por medio de incorporar el plastificador en la dispersión durante el proceso de manufactura. Un fundido en caliente de un polímero, plastificador (sebacato de dibutilo), y un estabilizador (ácido oleico) es preparado como una mezcla homogénea, la cual es entonces diluida con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que puede ser aplicada directamente sobre los sustratos.

POLÍMEROS ACRÍLICOS

En otra modalidad preferida de la presente invención, el material hidrofóbico comprende el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye pero no está limitado a copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamida, polimetacrilato, poli(metacrilato de metilo), copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamina con polímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhidro de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas modalidades preferidas, el polímero acrílico está compuesto de uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímero completamente polimerizados de ésteres de ácidos acrílicos y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios.

Para poder obtener un perfil de disolución deseado puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de

metacrilato de amonio que tengan diferentes propiedades físicas, tales como diferentes proporciones molares de los grupos cuaternarios de amonio a los ésteres (meth) acrílicos neutrales.

Ciertos polímeros del tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes de pH que pueden ser usados de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos, también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, comercialmente disponibles como Eudragit® de Röhm Tech, Inc. Hay diversos tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que hincha y se disuelve en un medio ácido. El Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a cerca de $\text{pH} < 5,7$ y es soluble en un pH cercano a > 6 . Eudragit® S no se hincha en $\text{pH} < 6,5$ y es soluble en $\text{pH} > 7$. Eudragit® RL y Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH sin embargo, las formas de

dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independiente de pH.

En ciertas modalidades preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles de Rohm Pharma bajo la marcas Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos y metacrílicos con bajo contenido en grupos amonio cuaternarios, la proporción molar de los grupos amonio con los ésteres (meth) acrílicos neutrales restantes es de 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en el Eudragit® RS30D. el peso molecular promedio es de cerca de 150.000. las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a la s propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivo. Sin embargo, los recubrimientos formados a partir de la mismas son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención pueden ser mezcladas juntas en cualquier

proporción deseada para poder obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Las formulaciones de liberación sostenida deseables pueden ser obtenidas, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante derivado de 100% de Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL y 50% de Eudragit® RS, y 10% de Eudragit® RL: Eudragit® 90% RS. Por supuesto, una persona versada en la técnica reconocerá que otros polímeros acrílicos también pueden ser usados, tal, por ejemplo, Eudragit® L.

PLASTIFICADORES

En las modalidades de la presente invención en donde el recubrimiento contiene una dispersión acuosa de un material hidrofóbico la inclusión de una cantidad efectiva de un plastificador en la dispersión acuosa del material hidrofóbico mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición a vidrio relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normal, es preferible

incorporar un plastificador en el recubrimiento de etilcelulosa que contenido en el recubrimiento de liberación sostenida antes de usarlo como un material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificador incluido en una solución de recubrimiento se toma en base de la concentración del formador de película, por ejemplo, más frecuentemente cerca 1 a cerca de 50% en peso del formador de película. La concentración del plastificador, sin embargo, puede solamente determinada de manera apropiada después experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento particular y el método de aplicación.

Ejemplos de plastificadores adecuados para etilcelulosa incluyen los plastificadores insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, eftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetin, también es posible que otros plastificadores insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de eftalato, aceite de castor, etc.) puedan ser usados. El citrato de trietilo es un plastificador especialmente preferidos para las dispersiones acuosas de etil celulosa de la presente invención.

Ejemplos de plastificadores adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen pero no se limitan a ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, eftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificadores que tienen probado ser adecuado para promover la elasticidad en la películas formadas a partir de películas acrílicas tales como Eudragit® RL/RS en soluciones de laca incluyen los polietilen glicol, propilen glicol, eftalato de dietilo, aceite de castor, triacetina. El citrato de trietilo es un plastificador especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Se ha encontrado adicionalmente que la adición de un apequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el proceso, y actúa como un agente abrillantador.

PROCESOS PARA PREPARAR PERLAS RECUBIERTAS

Cuando un material de recubrimiento hidrofóbico de liberación controlada es usado para recubrir perlas

farmacéuticas inertes tales como las perlas un pariel 18/20, que son recubiertas fácilmente con un agonista opioide, una pluralidad de perlas de liberación controlada sólidas resultantes pueden por lo tanto ser colocadas en un cápsula de gelatina, con el antagonista opioide en una forma sustancialmente no liberable. La forma de dosificación suministra una dosis de liberación controlada efectiva del agonista opioide cuando es ingerido y se pone en contacto con un fluido ambiental, por ejemplo, fluido gástrico o medio de disolución.

Las formulaciones de perlas d liberación controlada de la presente invención liberan lentamente el agonista opioide, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a los fluidos gástricos, y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención puede ser alterado, por ejemplo, por medio de variar la cantidad de sobrecubrimiento con el material hidrofóbico, alterando la manera en la cual el plastificador es agregado al material hidrofóbico, por medio de variar la cantidad de plastificador en relación con l material hidrofóbico, por medio de la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, alterando el método de fabricación, etc. el

perfil de disolución del producto último puede también ser modificado, por ejemplo, incrementando o disminuyendo el espesor del recubrimiento retardante.

Las perlas o esferoides recubiertos con un agonista opioide pueden ser preparados, por ejemplo, disolviendo la droga en agua y luego rociando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas un pariel 18/20, usando un inserto Wuster. Opcionalmente, los ingredientes adicionales son también agregados antes de recubrir las perlas para poder ayudar a aglomerar el opioide con las perla y/o darle color a la solución, etc. Por ejemplo, un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa, etc., con o sin colorante (por ejemplo o Opadry®, comercialmente disponible de Colocon, Inc.) puede ser agregado a la solución y la solución mezclada (por ejemplo, cerca de 1 hora) antes de la aplicación de la misma sobre las perlas. El sustrato recubierto resultante, en este ejemplo de perlas puede entonces ser sobrecubierto opcionalmente con un agente de barrera, para separar el agente activo terapéuticamente del recubrimiento de liberación controlada hidrofóbico. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo,

cualquier formador de película conocido en la técnica puede ser usado. Es preferido que el agente de barrera no afecte la velocidad de disolución del producto final.

Las perlas pueden entonces ser sobrecubiertas con una dispersión acuosa del material hidrofóbico. La dispersión acuosa del material hidrofóbico preferiblemente incluyen adicionalmente una cantidad efectiva de plastificador, por ejemplo citrato de trietilo. Las dispersiones acuosas preformuladas de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®, pueden ser usadas. Si Surelease® es usada, no es necesario agregar de manera separada un plastificador. Alternativamente, las dispersiones acuosas preformuladas de polímeros acrílicos tales como Eudragit® también pueden ser usadas.

Las soluciones de recubrimiento de la presente invención preferiblemente contienen, en adición al formador de película, plastificador, y sistema disolvente (por ejemplo, agua), un colorante para suministrarle elegancia y distinción al producto. El color puede ser agregado a la solución del agente activo terapéuticamente en lugar, o en adición a la dispersión acuosa de material hidrofóbico. Por ejemplo, el color puede ser agregado al

Aquacoat® por medio del uso de dispersiones alcohol o con base en propilen glicol, hojuelas de aluminio molidas o pacificadores tales como dióxido de titanio pueden agregar color con corte a la solución de polímeros soluble en agua y luego usar un bajo corte en el Aquacoat® platificado. Alternativamente, cualquier método adecuado para suministrar color a las formulaciones de la presente invención puede ser usado. Ingredientes adecuados para suministrar color a la formulación cuando la dispersión acuosa en un polímero acrílico es usada usando dióxido de titanio o pigmentos de color, tales como pigmentos de oxido de hierro. La incorporación de pigmentos, puede, sin embargo incrementar el efecto retardado del recubrimiento.

El material hidrofóbico plastificado puede ser aplicado sobre el sustrato el cual contiene el agente terapéuticamente activo por medio de rociado usando cualquier equipo de rociado adecuado conocido en la técnica. En un método preferido un sistema de lecho fluidizado Wuster es usado el cual un chorro de aire, inyectado desde por debajo, fluidiza el materia de núcleo y efectúa el secado mientras el recubrimiento de polímero acrílico es rociado sobre. Una cantidad suficiente de

material hidrofóbico para obtener una liberación predeterminada controlada de dicho agente activo terapéuticamente cuando el sustrato de recubrimiento es expuesto a las soluciones acuosas, por ejemplo fluido gástrico, se aplica preferiblemente, tomando en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo, la manera de incorporación del plastificador, etc. Después de recubrir con el material hidrofóbico, un sobrecubrimiento adicional de un formador de película, tal como Opadry®, es aplicado opcionalmente a las perlas. Este sobrecubrimiento está provisto, o se suministra, si lo hay, para poder reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

La liberación del agente terapéuticamente activo de la formulación controlada de la presente invención puede ser influenciado adicionalmente, por ejemplo, ajustado a una velocidad deseada por medio de la adición de uno o más agentes modificadores de liberación, o por medio de suministrar uno o más pasajes a través del recubrimiento. La proporción de material hidrofóbico al material soluble en agua se ha determinado por, entre otros factores, la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

Los agentes modificables de liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluir materiales que pueden ser disueltos, extraídos o lixiviados a partir del recubrimiento en el ambiente de uso. Los formadores de poro pueden comprender uno o más materiales hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención pueden también incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para fabricar láminas microporosas en el ambiente de uso, tales como policarbonatos que comprenden poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales el grupo carbonato reocurre en la cadena de polímero.

El agente de modificación de liberación puede también comprender un polímero semipermeable.

En ciertas modalidades preferidas, el agente modificador de liberación es seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos de metal y mezclas de cualquiera de los anteriores.

Los recubrimientos de liberación sostenida d la presente invención también pueden incluir medios de salida que comprenden por lo menos un pasaje, orificio, o similar. El pasaje puede estar formado por métodos tales como aquellos descritos en las patentes Estadounidenses Nos. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; y 4,088,864 (todas la cuales se incorporan aquí como referencia). El pasaje puede tener cualquier forma tal como en forma redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etc.

FORMULACIONES DE MATRIZ

En otras modalidades de la presente invención, la formulación de liberación controlada es lograda por medio de una matriz que tiene un recubrimiento de liberación controlada como se estableció anteriormente. La presente invención también comprende tabletas de liberación sostenida que comprenden un agonista opioide y partículas

antagonistas opioides recubiertas con un recubriendo que vuelve el antagonista sustancialmente no liberable, en donde el agonista y el antagonista están dispersados en una matriz de liberación controlada que proporciona unas velocidades de disolución in vitro del agonista opioide dentro del rangos preferidos y que libera en agonista opioide de una manera dependiente de pH o independiente de pH. Los materiales adecuados para la inclusión en una matriz de liberación controlada dependerá del método usado para formar la matriz.

Por ejemplo, una matriz en adición al agonista opioide y a la forma sustancialmente no liberable del antagonista de opioide recubierto, puede incluir:

Materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos, tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteína; la lista no significa que es exclusiva, y cualquier material hidrofóbico o hidrofílico farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir liberación controlada del opioide puede ser usado de acuerdo con la presente invención.

Hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}) digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras minerales y vegetales, alcohol de estearilo; y polialquilen glicoles.

De estos polímeros, los polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO- los éteres de celulosa especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas, son los preferidos. La forma de dosificación oral puede contener entre 1% y 80% (en peso) de por lo menos un material hidrofílico o hidrofóbico.

Cuando el material hidrofóbico es un hidrocarburo, el hidrocarburo preferiblemente tiene un punto de fusión entre 25° y 90° C. De los materiales de hidrocarburo de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son preferidos. La forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de un hidrocarburo de cadena larga de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

Preferiblemente, las formas de dosificación oral contiene hasta 60% (en peso) de por lo menos un poliaquilen glicol.

El material hidrofóbico es seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de alquilcelulosa, polímeros de ácido acrílico y metacrílico y copolímeros de ellos Shellac, zein, aceite de castor hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de ellos. En ciertas modalidades preferida de la presente invención, el material hidrofóbico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye pero no está limitado a copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de hetoxietilo, metacrilato de ciano etilo, copolímero de metacrilato de amino alquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico alquilamina, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhidro), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhidro de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras modalidades el material hidrofóbico se selecciona de materiales tales

como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezcla de los anteriores.

Los materiales hidrofóbicos preferidos son insolubles en agua con más o menos tendencias pronunciadas hidrofílicas y/o hidrofóbicas. Preferiblemente, los materiales hidrofóbicos útiles en la invención tienen un punto de fusión entre cerca de 30° a cerca de 200° C, preferiblemente entre cerca 45° a cerca de 90° C. específicamente, el material hidrofóbico puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como laurilo, miristilo, estearilo, cetilo o preferiblemente alcohol cetostearilo), ácidos grasos incluyendo pero sin limitarse a ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, auxiliares esteáricos, alcohol de estearilo y materiales hidrofóbicos e hidrofílicos que tienen estructuras de hidrocarburo. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, glicocera, cera de castor y cera de carnauba. Para propósitos de la presente invención, una sustancia similar a cera se define como cualquier material que es sólido normalmente a

temperatura ambiente y que tiene un punto de fusión entre cerca de 30° C a cerca 100° C.

Los materiales hidrofóbicos adecuados que pueden ser usados de acuerdo con la presente invención incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}) digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Los hidrocarburos tienen un punto de fusión entre 25° a 90° C son los preferidos. De los materiales de hidrocarburo de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) son los preferidos en ciertas modalidades. La forma de dosificación oral puede contener hasta 60% (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga digerible.

Preferiblemente, una combinación de dos o más materiales hidrofóbicos se incluye en las formulaciones de matriz. Si un material hidrofóbico adicional es incluido, este es preferiblemente seleccionado de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Ejemplos incluyen la cera de abejas, la cera

de carnauba, el ácido esteárico, y el alcohol de estearilo. Esta lista no significa que es exclusiva.

Una matriz particularmente adecuada comprende por lo menos una celulosa de hidroxialquilo soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático con C_{12} - C_{36} , preferiblemente C_{14} - C_{22} y, opcionalmente, por lo menos un polialquilen glicol. Por lo menos una celulosa de hidroxialquilo es preferiblemente una hidroxialquilcelulosa (C_1 a C_6), tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de por lo menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral será determinada, Inter. alia, por la rata precisa de liberación de opioide requerida. El por lo menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol de laurilo, alcohol de miristilo o alcohol de estearilo. En modalidades particularmente preferidas de la presente forma de dosificación oral, sin embargo, el por lo menos un alcohol alifático es cetil alcohol o cetoestearil alcohol. La cantidad de por lo menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral será determinada, según lo anterior, por la velocidad precisa de liberación de opioide requerida. Esto dependerá de si por lo menos un poliaquilen glicol

está presente en o ausente de la forma de dosificación oral. En la ausencia de por lo menos un polialquilen glicol, la forma de dosificación oral preferiblemente contiene entre 20% y 50% (en peso) de por lo menos un alcohol alifático. Cuando el por lo menos un polialquilen glicol está presente en la forma de dosificación oral, entonces el peso combinado del por lo menos un alcohol alifático y el por lo menos un polialquilen glicol preferiblemente se constituye entre 20% y 50% (en peso) de la dosificación total.

En una modalidad, la proporción de, por ejemplo, el por lo menos una celulosa de hidroxialquilo o resina acrílica al por lo menos un alcohol alifático/polialquilen glicol determina, a un grado considerable, la velocidad de liberación del opioide de la formulación. Una proporción del por lo menos una celulosa de hidroxialquilo al por lo menos un alcohol alifático/polialquilen glicol de entre 1:2 y 1:4 es lo preferido, con una proporción entre 1:3 y 1:4 siendo particularmente lo preferido.

El por lo menos un polialquilen glicol puede ser, por ejemplo, propilen glicol o, el cual es preferido, polietilen glicol. El número de peso molecular promedio

del por lo menos un poliaquilen glicol es preferido entre 1.000 y 15.000 especialmente entre 1.500 y 12.000.

Otra matriz de liberación controlada adecuada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático con C_{12} a C_{36} y, opcionalmente, un polialquilen glicol.

En otra modalidad preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de por lo menos dos materiales hidrofóbicos.

En adición a los ingredientes anteriores, una matriz de liberación controlada puede también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglomerantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

PROCESOS PARA PREPARAR PERLAS CON BASE EN MATRIZ

Para poder facilitar la preparación de una forma de dosificación oral sólida, de liberación controlada, de

acuerdo con esta invención, cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocida por aquellos versados en la técnica puede ser usado. Por ejemplo, la incorporación en la matriz puede ser efectuada, por ejemplo, por (a) formar gránulos que comprenden por lo menos una celulosa de hidroxialquilo soluble en agua y el opioide o una sal de opioide; (b) mezclar la celulosa de hidroxialquilo que contienen gránulos con por lo menos un alcohol alifático con C₁₂-C₃₆; y (c) opcionalmente, comprimir y formar los gránulos. Preferiblemente, los gránulos son formados por el granulado en húmedo de la celulosa de hidroxialquilo/opioide con agua. En una modalidad particularmente preferida de este proceso, la cantidad de agua agregada durante la etapa de granulación en húmedo es preferiblemente entre 1,5 y 5 veces, especialmente entre 1,75 y 3,5 veces, el peso en seco del opioide.

En todavía otras modalidades alternativas, un agente esferonizante, junto con el ingrediente activo pueden ser esferonizados para formar esferoides. La celulosa microcristalina es la preferida. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido por Avicel pH 101 (marca registrada, FMC

Corporation). En tales modalidades, la adición al ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides pueden también contener un aglomerante. Aglomerantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua de baja viscosidad, son bien conocidos por aquellos versados en la técnica farmacéutica. Sin embargo, la celulosa de hidroxialquilo inferior soluble en agua, tal como la hidroxipropilcelulosa son los preferidos. Adicionalmente (o alternativamente) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico, tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En tales modalidades, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluirá un material hidrofóbico tal como (a) una cera, sea sola o mezcla con alcoholes grasos; o (b) Shellac o zein.

MATRIZ DE EXTRUSIÓN POR FUSIÓN

Las matrices de liberación sostenida también pueden ser preparadas por vía de técnicas de granulación-fusión o fusión-extrusión, siempre que las técnicas usadas no dañen la integridad de la forma no liberable

sustancialmente del antagonista opioide agregado durante la preparación de la matriz al grado que cantidad suficiente del antagonista opioide pueda estar disponible para ser liberada en el sistema gastrointestinal luego de la administración oral. Alternativamente, la etapa de extrusión fusión puede ser llevada a cabo con el agonista opioide para producir partículas de liberación sostenida del agonista, que puede entonces ser combinada con formas sustancialmente no liberables del antagonista opioide. Generalmente, las técnicas de fusión-granulación involucran fusionar un material hidrofóbico normalmente sólido, por ejemplo una cera, e incorporar una droga en polvo allí. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrofóbica adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrofóbico de cera fundido. Ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas por medio de técnicas de fusión-granulación se encuentran en la patente Estadounidense No. 4,861,598 otorgada al cesionario de la presente invención y que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

El material hidrofóbico adicional puede comprender uno o más sustancias similares a ceras termoplásticas insolubles en agua posiblemente mezcladas con una o más sustancias termoplásticas similares a cera que son menos hidrofóbicas que dichas una o más sustancias similares a cera insolubles en agua. Para poder lograr la liberación constante, la sustancia similares a cera individuales en la formulación deben ser sustancialmente no degradables e insolubles en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación inicial. Las sustancias similares a cera insolubles en agua útiles pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que inferior a cerca de 1:5.000 (p/p)

En adición a los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida puede también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglomerantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales pueden ser suficientes para suministrar el efecto deseado a la formulación deseada.

En adición a los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpora multipartículas de fusión extruidas puede también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglomerantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes, y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta 50% en peso del particulado si se desea.

Ejemplos específicos de portadores farmacéuticamente aceptables y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para formular formas de dosificación oral se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporada aquí como referencia.

MULTIPARTICULADOS DE FUSIÓN EXTRUSIÓN

La preparación de una matriz extruída por fusión adecuada de acuerdo con la presente invención puede, por ejemplo, incluir las etapas de mezclar el analgésico de opioide, junto con por lo menos un material hidrofóbico y preferiblemente el material hidrofóbico adicional para

obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea es entonces calentada a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente para extruirla. La mezcla resultante homogénea es entonces extruída para formar tiras. El extrudado es preferiblemente enfriado y cortado en multiparticulados por cualesquier medios conocidos en la técnica. Las tiras son enfriadas y cortadas en multiparticulados. Los multiparticulados son entonces mezclados con las partículas del antagonista opioide recubiertas con recubrimiento que vuelve el antagonista sustancialmente no liberable y dividido en dosis de unidades. El extrudado preferiblemente tiene un diámetro de entre 0,1 a cerca de 5 mm y suministra una liberación sostenida del agonista opioide durante un periodo de tiempo de entre 8 a cerca de 24 horas.

Un proceso opcional para preparar extrusiones por fusión de la presente invención incluye directamente medir dentro de la extrusora un material hidrofóbico, un agente terapéuticamente activo, y un aglomerante opcional, calentar la mezcla homogénea, extruir la mezcla homogénea para así formar las tiras; enfriar las tiras que contienen la mezcla homogénea; cortar las tiras en

partículas que tienen un tamaño entre 0,1 mm a cerca de 12 mm; y combinar las partículas de antagonista oploide recubiertas y dividir las en dosis de unidad. En este aspecto de la invención, un procedimiento de fabricación relativamente continuo se ha realizado.

El diámetro de la abertura de la extrusora o puerta de salida puede también ser ajustado para variar el espesor de las tira extruídas. Más aun, la parte de salida de la extrusora no requiere ser redonda; puede ser oblonga o rectangular, etc. las tiras que salen pueden ser reducidas a partículas usando un cortador de alambre caliente, guillotina, etc.

El sistema de multiparticulado extruido por fusión puede ser, por ejemplo, en la forma de gránulos, esferoides o gránulos dependiendo del orificio de salida de la extrusora. Para propósitos de la presente invención, los términos "multiparticulados extruidos por fusión" y "sistema de multiparticulado extruido por fusión" y "partículas extruídas por fusión" se refiere a una pluralidad de unidades, preferiblemente dentro de un rango de tamaño similar y/o forma similar y que contiene uno o más agentes activos y uno o más excipientes,

preferiblemente incluyendo un material hidrofóbico como se describió aquí. A este respecto, los microparticulados extruidos por fusión pueden estar en el rango entre cerca de 0,1 a cerca de 12 mm en longitud y tener un diámetro entre cerca de 0,1 a cerca de 5 mm. Adicionalmente debe entenderse que los microparticulados extruidos por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro del rango de tamaño. Alternativamente, el extrudado puede ser cortado simplemente en las longitudes deseadas y dividido en dosis de unidad del agente terapéuticamente activo sin la necesidad de una etapa de esferonización.

En una modalidad preferida, las formas de dosificación oral son preparadas para incluir una cantidad efectiva de microparticulados extruidos por fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de microparticulados extruidos por fusión pueden ser colocados en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para suministrar una dosis de liberación sostenida efectiva cuando se es ingerida y puesta en contacto con los fluidos gástricos.

En otra modalidad preferida, una cantidad adecuada del extruido microparticulado es combinada con unas partículas de antagonista de opioide recubierta y

comprimida en una tableta oral usando el equipo de formación de tabletas convencionales y las técnicas estándar. Las técnicas y composiciones para hacer tabletas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (dura o de gelatina suave) y píldoras se describen también en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980), incorporada aquí como referencia.

En otra modalidad preferida, las partículas de antagonista de opioide recubiertas son agregadas durante el proceso de extrusión y extruido puede ser formado en tabletas como se estableció en la patente Estadounidense No.4,957,681 (Klimesch, et al.), descrita en detalle adicional anteriormente e incorporada aquí como referencia.

Opcionalmente, los sistemas o tabletas de multiparticulados extruidos por fusión de liberación sostenida pueden ser recubiertos, o la cápsula de gelatina puede ser recubierta adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Tales recubrimientos preferiblemente

incluyen una cantidad suficiente de material hidrofóbico para obtener un nivel de ganancia de peso de entre cerca de 2 a cerca de 30%, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo de las propiedades físicas del compuesto analgésico de opioide particular utilizado y las velocidades de liberación deseadas entre otras cosas.

Las formas de dosificación unitarias extruídas por fusión de la presente invención pueden incluir adicionalmente combinaciones de microparticulados extruídos por fusión que contienen una o más agentes terapéuticamente activos descritos antes de ser encapsuladas. Más aún, las formas de dosificación unitaria pueden también incluir una cantidad de un agonista opioide de liberación inmediata para un efecto terapéutico rápido. El agonista opioide de liberación inmediata puede ser incorporado, por ejemplo, como gránulos separados dentro de una cápsula de gelatina, o puede estar recubierto sobre la superficie de los microparticulados después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, los recubrimientos de liberación controlada o los productos con base en matriz de liberación controlada). Las formas de dosificación unitaria de la presente invención pueden también contener una combinación de perlas y

microparticulados de matriz de liberación controlada para lograr el efecto deseado.

Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención preferiblemente liberación lenta del agonista opioide, por ejemplo, cuando se ingieren o se exponen a fluidos gástricos y entonces a fluidos intestinales. Los perfiles de liberación sostenida de las formulaciones extruídas por fusión de la invención pueden ser alteradas, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, por ejemplo, el material hidrofóbico, por medio de variar la cantidad de plastificador en relación con el material hidrofóbico, por medio de la inclusión de ingredientes adicionales o excipientes, alterando el método de fabricación, etc.

En otras modalidades de la invención, el material extruído por fusión es preparado sin la inclusión de agonista opioide y/o partículas de antagonista opioide recubiertas, que son agregadas después al extrudado. Tales formulaciones típicamente tendrán las drogas mezcladas juntas con el material de matriz extraída, y entonces la mezcla es formada en tabletas para poder suministrar una liberación lenta del agonista opioide.

Tales formulaciones pueden ser ventajosas, por ejemplo, cuando el agente terapéuticamente activo incluido en la formulación es sensible a las temperaturas necesarias para ablandar el material hidrofóbico y/o el material retardante.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. Ellos no deben ser tomados como limitativos de las reivindicaciones en ninguna manera que se quiera.

EJEMPLO 1

En el ejemplo 1, una forma sustancialmente liberable de un antagonista opioide (naltrexona HCl) es preparado recubriendo partículas de naltrexona con un recubrimiento que vuelve el antagonista sustancialmente no liberable.

FÓRMULA:

<i>Ingredientes</i>	<i>Amt/unidad</i> <i>(mg)</i>
----------------------------	--

CARGA	
Naltrexona HCl	5,0
Esferas de azúcar (calibre de malla 30/35)	50,0
Opadry Blanco Y-5- 7068	2,5
Agua purificada	42,5*
SOBRERECUBRIMIENTO	
Opadry Blanco Y-5- 7068	3,02
Agua purificada	17,11*
RECUBRIMIENTO NO LIBERABLE (PARA VOLVER EL ANTAGONISTA OPIOIDE SUSTANCIALMENE NO LIBERABLE)	
Eudragit RS30D (peso seco)	12,10
Citrato de trietilo	2,42
Talco	4,84
Agua purificada	49,21*
SOBRERECUBRIMIENTO	
Opadry Blanco Y-5- 7068	4,12

Agua purificada	23,35*
Total	84,0

* Los remanentes en el producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Disolver la naltrexona HCl en agua purificada. Una vez disuelto, agregar el Opadry blanco y continuar mezclando hasta que la dispersión homogénea se produzca.

2. Carga

Aplicar la anterior dispersión sobre las esferas de azúcar usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.

3. Sobrerecubrimiento

Preparar una solución de sobrerecubrimiento por medio de dispersar Opadry blanco en agua purificada. Aplicar esta dispersión sobre las esferas de azúcar

cargadas con Naltrexona HCl usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.

4. Recubrimiento Retardante

Preparar la solución de recubrimiento no liberable mezclando en Eudragit RS30D, Citrato de dietilo, talco y agua purificada. Aplicar esta dispersión sobre las esferas de azúcar cargadas y sobrerrecubiertas usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.

5. Sobrerrecubrimiento

Preparar una segunda solución de sobrerrecubrimiento por medio de dispersar Opadry blanco en agua purificada. Aplicar esta dispersión sobre las esferas de naltrexona recubierto no liberables usando una máquina de recubrimiento de lecho fluido.

6. curado

Curar las esferas a 45° C durante aproximadamente 48 horas.

Los multiparticulados del ejemplo 1 pueden ser modificados para poder tener una cantidad de naltrexona

liberado que suministre un efecto farmacológico deseado como se describe aquí.

EJEMPLO 2

En el ejemplo 2, una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opioide (Naltrexona HCl) es preparado como granulados que contienen Naltrexona HCl. Los granulados contienen naltrexona HCl disperso en una matriz que vuelve el antagonista sustancialmente no liberado.

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Naltrexona HCl	5,0
Fosfato de dicalcio	53,0
Polímero poli(DI-láctido-Co-Glicólido) (PLGA) peso molecular ~ 100.000	12,0
Acetato de etilo	
Total	70,0

* Usado como un vehículo para la aplicación del polímero PLGA.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Disolver el PLGA en acetato de etilo por medio de mezclado.

2. Granulación

Colocar la naltrexona HCl, y el fosfato de dicalcio en una máquina de recubrimiento de lecho fluido y granular por rociado de la anterior solución.

Las multipartículas del ejemplo 2 pueden ser modificadas para poder tener una cantidad de naltrexoxe liberado el cual suministra un efecto farmacológico deseado como se describe aquí.

EJEMPLO 3

En el ejemplo 3, una forma sustancialmente no liberable de un antagonista opiode (naltrexona HCl) se prepara como gránulos extruidos de naltrexona HCl.

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Naltrexona HCl	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Alcohol estearilo	55,0
total	240,0

PROCESO:

1. Molido

Pasar hojuelas de alcohol estearilo a través de un molino de impacto.

2. Mezclado

Mezclar el HCl naltrexona, Eudragit, y el alcohol de estearilo molido por un mezclador de concha gemela.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de tornillo gemelo y recolectar las tiras resultantes en un transportador.

4. Enfriado

Permitir que las tiras se enfrien sobre el transportador.

5. Granulado

Cortar las tiras así enfriadas en gránulos usando un granulador.

6. Tamizado

Tamizar los gránulos y recolectar la porción tamizada deseada.

Las multipartículas del ejemplo 3 pueden ser modificadas para poder tener una cantidad de naltrexoxe liberado que suministre un efecto farmacológico deseado como se describió aquí.

EJEMPLO 4

Tabletas de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con bolitas de Naltrexona HCl y Naltrexona liberable.

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Alcohol estearilo	44,0
Fosfato de dicalcio anhidroso(en polvo)	62,0
Celulosa microcristalina	62,0
Behenato de glicerilo	20,0
Bolitas de Naltrexone HCl (Ejemplo 1)	84,0
Estearato de magnesio	2,0
Opadry Rojo	10,0
Agua purificada	56,7*
total	314,0

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:**1. Molido**

Pasar hojuelas de alcohol estearilo a través de un molino oscilante.

2. Mezclado

Mezclar el bitartrato de hidrocodona, el alcohol de estearilo molido, el fosfato de dicalcio anhidroso, la celulosa microcristalina, y el behenato de glicerilo en un mezclador de caja gemela.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de tornillo gemelo y recolectar el material resultante en un transportador.

4. Enfriado

Permitir que el extrudado se enfríe sobre el transportador.

5. Molido

Moler el extrudado enfriado usando un molino oscilante.

6. Mezclado

Mezclar el extrudado molido, las bolitas de naltrexona HCl (del Ejemplo 1) y el estearato de magnesio

7. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para tabletas.

8. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película dispersando el Opadry en agua purificada y aplicándola sobre los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar el naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona

debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 5

Tabletas de liberación controlada del bitartrato de hidrocodona con granulación de naltrexona HCl.

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Alcohol estearilo	44,0
Fosfato de dicalcio anhidroso(en polvo)	62,0
Celulosa microcristalina	62,0
Behenato de glicerilo	20,0
Granulación de Naltrexona HCl (Ejemplo 2)	70,0
Estearato de magnesio	2,0
Opadry Rojo	10,0

Agua purificada	56,7*
total	300,0

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Molido

Pasar hojuelas de alcohol estearilo a través de un molino oscilante.

2. Mezclado

Mezclar el bitartrato de hidrocodona, el alcohol de estearilo molido, el fosfato de dicalcio anhidroso, la celulosa microcristalina, y el behenato de glicerilo en un mezclador de caja gemela.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en un extrusor de tornillo gemelo y recolectar el

material calentado resultante en un transportador.

4. Enfriado

Permitir que el extrudado se enfríe sobre el transportador.

5. Molido

Moler el extrudado enfriado usando un molino oscilante.

6. Mezclado

Mezclar el extrudado molido, la granulación de naltrexona HCl (del Ejemplo 2) y el estearato de magnesio.

7. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para tabletas.

8. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película dispersando el Opadry en agua

purificada y aplicándola sobre los núcleos de la tableta.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 6

Tabletas de liberación controlada de oxicodona HCl con bolitas de naltrexona HCl.

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Oxicodona HCl	20,00
Lactosa secada por rociado	59,25
Povidona	5,00

Eudragit RS 30D (peso en seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol estearilo	25,00
talco	2,50
Estearato de magnesio	1,25
Bolitas de Naltrexona HCl (Ejemplo 1)	84,00
Opadry rosado	6,00
Agua purificada	34,00*
total	215,00

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Plastificar el Eudragit con triacetina por medio de mezclado.

2. Granulación

Colocar la oxycodona HCl, la lactosa secada por rociado, y la povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la anterior solución.

3. Molido

Pasar la granulación por un molino de impulsor giratorio.

4. Secado

Secar la granulación si el contenido de humedad es muy alto.

5. Encerado

Fundir el alcohol de estearilo y encerar la anterior granulación por medio de agregar el alcohol de esterarilo fundido sobre la granulación mientras se mezcla.

6. Enfriado

Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.

7. Molido

Pasar la granulaci3n encerada enfriada por un molino de impulsor giratorio.

8. Mezclado

Mezclar la granulaci3n encerada y molida, talco, estearato de magnesio y las bolitas de naltrexona (del ejemplo 1).

9. Compresi3n

Comprimir la granulaci3n resultante usando una prensa para formar tabletas.

10. Recubrimiento

Preparar una soluci3n de recubrimiento de pel3cula dispersando el Opadry en agua purificada y aplic3ndola sobre los n3cleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la soluci3n de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro m3todo conocido en la t3cnica. La cantidad de naltrexona

debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 7

Tabletas de liberación controlada de oxicodona HCl con granulación de naltrexona HCl.

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Oxicodona HCl	20,00
Lactosa secada por rociado	59,25
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso en seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol estearilo	25,00
talco	2,50
Estearato de magnesio	1,25
Granulación de Naltrexona HCl (Ejemplo 2)	70,00
Opadry rosado	6,00

Agua purificada	34,00*
total	201,00

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Plastificar el Eudragit con triacetina por medio de mezclado.

2. Granulación

Colocar la oxycodona HCl, la lactosa secada por rociado, y la povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la anterior solución.

3. Molido

Pasar la granulación por un molino de impulsor giratorio.

4. Secado

Secar la granulación si el contenido de humedad es muy alto.

5. Encerado

Fundir el alcohol de estearilo y encerar la anterior granulación por medio de agregar el alcohol de esterarilo fundido sobre la granulación mientras se mezcla.

6. Enfriado

Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.

7. Molido

Pasar la granulación encerada enfriada por un molino de impulsor giratorio.

8. Mezclado

Mezclar la granulación encerada y molida, talco, estearato de magnesio y la granulación de naltrexona (del ejemplo 2).

9. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para formar tabletas.

10. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película dispersando el Opadry en agua purificada y aplicándola sobre los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 8

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfona HCl con granulación extruída de naltrexona HCl.

FÓRMULA:

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad</i> <i>(mg)</i>
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RS 30D	76,5
Etil celulosa	4,5
Alcohol estearilo	27,0
Granulación de Naltrexona	240,0
HCl (Ejemplo 3)	
Cápsulas de gelatina dura	√
total	360,0

PROCESO:

1. Molido

Pasar las hojuelas de alcohol de estearilo por un molino de impacto.

1. Encerado

Fundir el alcohol de estearilo y encerar la anterior granulación por medio de agregar el

alcohol de esterarilo fundido sobre la granulación mientras se mezcla.

2. Mezclado

Mezclar la hidromorfona HCl, el Eudragit, etilcelulosa y el alcohol de estearilo molido por un mezclador de caja gemela.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en una extrusora de tornillo gemelo y recolectar las fibras resultantes sobre un transportador.

4. Enfriado

Permitir que las tiras se enfrien sobre el transportador.

5. Granulado

Cortar las tiras enfriadas en gránulos usando un granulador.

6. Tamizado

Tamizar los gránulos y recolectar la porción tamizada deseada.

7. Encapsulación

Llenar los gránulos de hidromorfona de HCl extruido en 120 mg y los gránulos de naltrexona HCl (del ejemplo 3) en 240 mg en cápsulas de gelatina dura.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 9

Tabletas de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con bolitas de naltrexona HCl.

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Alcohol estearilo	44,0
Fosfato de dicalcio anhidroso (en polvo)	62,0
Celulosa microcristalina	62,0
Behenato de glicerilo	20,0
Bolitas de naltrexona HCL (Ejemplo 1)	84,0
Estearato de magnesio	2,0
Opadry rojo	10,0
Agua purificada	56,7*
total	314

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Molido

Pasar las hojuelas de alcohol de estearilo por un molino oscilante.

2. Mezclado

Mezclar el bitartrato de hidrocodona, el alcohol estearilo molido, el fosfato de dicalcio anhidroso, la celulosa microcristalina y el behenato de glicerilo por un mezclador de cajas gemelas.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material molido en una extrusora de tornillo gemelo y recolectar el material calentado resultante sobre un transportador.

4. Enfriado

Permitir que el extrudado se enfríe sobre el transportador.

5. Molido

Moler el extrudado enfriado usando un molino oscilatorio

6. Mezclado

Mezclar el extrudado molido, las bolitas de naltrexona HCl (del ejemplo 1), y el estearato de magnesio.

7. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para formar tabletas.

8. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película por medio de dispersar el Opadry en agua purificada y aplicarlo a los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 10

Tabletas de liberación controlada de bitartrato de hidrocodona con granulación de naltrexona HCl.

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Bitartrato de hidrocodona	30,0
Alcohol estearilo	44,0
Fosfato de dicalcio anhidroso (en polvo)	62,0
Celulosa microcristalina	62,0
Behenato de glicerilo	20,0
Granulación de naltrexona HCL (Ejemplo 2)	70,0
Estearato de magnesio	2,0
Opadry rojo	10,0
Agua purificada	56,7*
total	300,5

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Molido

Pasar las hojuelas de alcohol de estearilo por un molino oscilante.

2. Mezclado

Mezclar el bitartrato de hidrocodona, el alcohol estearilo molido, el fosfato de dicalcio anhidroso, la celulosa microcristalina y el behenato de glicerilo por un mezclador de cajas gemelas.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en una extrusora de tornillo gemelo y recolectar el material calentado resultante sobre un transportador.

4. Enfriado

Permitir que el extrudado se enfríe sobre el transportador.

5. Molido

Moler el extrudado enfriado usando un molino oscilatorio.

6. Mezclado

Mezclar el extrudado molido, la granuulación de naltrexona HCl (del ejemplo 2), y el estearato de magnesio.

7. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para formar tabletas.

8. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película por medio de dispersar el Opadry en agua purificada y aplicarlo a los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona

debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 11

Tabletas de liberación controlada de oxicodona HCl con perlas de naltrexona HCl.

<i>Ingrediente</i>	<i>Amt/unidad (mg)</i>
Oxicodona HCl	20,00
Lactosa secada por rociado	58,75
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso en seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol estearilo	25,00
talco	2,50
Estearato de magnesio	1,25
Perlas de Naltrexona HCl (Ejemplo 1)	84,00
Opadry rosado	6,00

Agua purificada	34,00*
total	215,00

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Plastificar el Eudragit con triacetina por medio de mezclado.

2. Granulación

Colocar la oxycodona HCl, la lactosa secada por rociado, y la povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la anterior solución.

3. Molido

Pasar la granulación por un molino de impulsor giratorio.

4. Secado

Secar la granulación si el contenido de humedad es muy alto.

5. Encerado

Fundir el alcohol de estearilo y encerar la anterior granulación por medio de agregar el alcohol de esterarilo fundido sobre la granulación mientras se mezcla.

6. Enfriado

Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.

7. Molido

Pasar la granulación encerada y enfriada por un molino de impulsor giratorio.

8. Mezclado

Mezclar la granulación encerada y molida, talco, estearato de magnesio y las perlas de naltrexona (del ejemplo 1).

9. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para formar tabletas.

10. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película dispersando el Opadry en agua purificada y aplicándola sobre los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 12

Tabletas de liberación controlada de oxicodona HCl con granulación de naltrexona HCl.

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Oxicodona HCl	20,00
Lactosa secada por rociado	58,75
Povidona	5,00
Eudragit RS 30D (peso en seco)	10,00
Triacetina	2,00
Alcohol estearilo	25,00
talco	2,50
Estearato de magnesio	1,25
Granulación de Naltrexona HCl (Ejemplo 2)	70,00
Opadry rosado	6,00
Agua purificada	34,00*
total	201,00

* Remanentes en el Producto como humedad residual solamente.

PROCESO:

1. Preparación de la solución

Plastificar el Eudragit con triacetina por medio de mezclado.

2. Granulación

Colocar la oxycodona HCl, la lactosa secada por rociado, y la povidona en un granulador de lecho fluido y aplicar la anterior solución.

3. Molido

Pasar la granulación por un molino de impulsor giratorio.

4. Secado

Secar la granulación si el contenido de humedad es muy alto.

5. Encerado

Fundir el alcohol de estearilo y encerar la anterior granulación por medio de agregar el alcohol de esterarilo fundido sobre la granulación mientras se mezcla.

6. Enfriado

Enfriar la granulación encerada en un secador de lecho fluido.

7. Molido

Pasar la granulación encerada enfriada por un molino de impulsor giratorio.

8. Mezclado

Mezclar la granulación encerada y molida, talco, estearato de magnesio y la granulación de naltrexona (del ejemplo 2).

9. Compresión

Comprimir la granulación resultante usando una prensa para formar tabletas.

10. Recubrimiento

Preparar una solución de recubrimiento de película dispersando el Opadry en agua purificada y aplicándola sobre los núcleos de las tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 13

Cápsulas de liberación controlada de hidromorfona HCl con granulación extruída de naltrexona HCl.

FÓRMULA:

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Etil celulosa	4,5
Alcohol estearilo	27,0
Granulación de Naltrexona	240,0

HCl (Ejemplo 3)	
Cápsulas de gelatina dura	√
total	360,0

PROCESO:**1. Molido**

Pasar las hojuelas de alcohol de estearilo por un molino de impacto.

2. Mezclado

Mezclar la hidromorfona HCl, el Eudragit, etilcelulosa y el alcohol de estearilo molido por un mezclador de caja gemela.

3. Extrusión

Alimentar continuamente el material mezclado en una extrusora de tornillo gemelo y recolectar las tiras resultantes sobre un transportador.

4. Enfriado

Permitir que las tiras se enfríen sobre el transportador.

5. Granulado

Cortar las tiras enfriadas en gránulos usando un granulador.

6. Tamizado

Tamizar los gránulos y recolectar la porción tamizada deseada.

7. Encapsulación

Llenar los gránulos de hidromorfona de HCl extruido en 120 mg y los gránulos de naltrexona HCl (del ejemplo 3) en 240 mg en cápsulas de gelatina dura.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrerrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto

farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 14

Perlas de Naltrexona secuestrado

En el ejemplo 14, las perlas de naltrexona HCl por medio de incorporarlas en cápsulas fueron preparadas teniendo la siguiente formulación en la tabla 14 que sigue.

Tabla 14

		Ingredientes	Amt/unidad (mg)
Etapa formado capas de la droga	1.	Naltrexona HCl	2,1
	en		
	de		
	la		
		Perlas no parejas (tamizado de malla 30/35)	39,98
		Opadry claro (Celulosa de hidroxipropilmetilo)	0,4
		Ascorbato de sodio	0,027
		Ácido ascórbico	0,05

Etapa 2.	Eudragit LD 30 (seco)	2,164
Recubrimiento aniónico de polímero aniónico		
	Citrato de trietilo	0,433
	Cabosil	0,108
Etapa 3.	Eudragit RS30D (seco)	17,475
Recubrimiento de liberación sostenida		
	Citrato de trietilo	3,495
	Cabosil	0,874
Etapa 4.	Opadry , claro	1,899
Recubrimiento de sello	(hidroxipropilmetilcelulosa)	
	cabosil	0,271
Total (en base seca)		69,278

PROCESO:

1. Disolver la naltrexona HCl, el ácido ascórbico, el ascorbato de sodio y el Opadry claro en agua. Rociar la solución de droga sobre las perlas no

parejas en un recubridor de lecho fluido con un inserto Wurster.

2. Dispersar el Eudragit L30D, el citrato de trietilo, y el Cabosil en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas cargadas con la droga en el recubridor de lecho fluido.
3. Dispersar el Eudragit RS30D, el citrato de trietilo y el Cabosil en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
4. Disolver el Opadry claro en agua. Rociar la solución sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
5. Curar las perlas a 60° C durante 24 horas.

Ejemplo 15

Multiparticulados de naltrexona secuestrado

Una formulación multiparticulada extruída por fusión de naltrexona fue preparada. La formulación multiparticulada extruída por fusión se da en la tabla 15 que sigue.

Tabla 15

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Naltrexona HCl	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Alcohol de estearilo	15,0
Ácido esteárico	15,0
BHT	1,0
Total	121,0

PROCESO:

1. Mezclar ácido esteárico molido, alcohol de estearilo, naltrexona HCl, BHT, y Eudragit RSPO usando un mezclador en V.

2. Extruir la mezcla usando un alimentador en polvo, extrusor por fusión (equipado con el cabezal de 6 x 1 mm), transportador, Lasermike, y granulador.

Velocidad de alimentación de polvo-4,2 kg/hr; vacío aproximadamente 980 mBar

Transportador-tal que el diámetro del extrudado sea 1 mm

Granulador-de modo que los gránulos sean cortados en una longitud de 1 mm.

3. Tamizar los gránulos usando una malla No. 16 y mallas No. 20. recolectar el material que pase por la malla No. 16 y sea retenido sobre la malla No. 20.
4. Llenar las cápsulas de gelatina clara de tamaño No. 2 con los gránulos. Rango: NLT 114 mg y NMT 126 mg.

EJEMPLO 16

Perlas de Naltrexona CR secuestrado

Una formulación de perlas de liberación sostenida de naltrexona fueron preparadas las cuales pueden ser incorporadas en la granulación de liberación controlada de opioide y comprimidas en tabletas. Las formulaciones de perlas de liberación controlada de naltrexona se da en la tabla 16 que sigue.

Tabla 16

		<i>Ingredientes</i>	<i>Amt/unidad*</i> <i>(mg)</i>
Etapa 1. formado en capas de la droga	1.	Naltrexona HCl	0,609
		Perlas no parejas (tamizado de malla 30/35)	67,264
		Opadry claro	0,547
Etapa 2. Recubrimiento aniónico de polímero aniónico	2.	Eudragit L	2,545
		Citrato de trietilo	0,636
		Monoestearato de Glicerilo	0,239

Etapa 3.	Eudragit RS30D (seco)	43,789
Recubrimiento de liberación sostenida		
	Citrato de trietilo	8,758
	Cabosil	2,189
Etapa 4.	Opadry claro	2,053
Recubrimiento de sello	(hidroxipropilmetilcelulosa)	
	Cabosil	1,36
Total		130

PROCESO:

1. Disolver la naltrexona HCl y el Opadry (HPMC) en agua). Rociar la solución de droga sobre las perlas no parejas en un recubridor de lecho fluido con un inserto Wurster.
2. Dispersar el Eudragit L, el citrato de trietilo, y el monoestearato de glicerilo en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas cargadas con la droga en el recubridor de lecho fluido.

- 3. Dispersar el Eudragit RS, el citrato de trietilo y el Cabosil en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
- 4. Disolver el Opadry en agua. Rociar la solución sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
- 5. Curar las perlas a 60° C durante 24 horas.

EJEMPLO 17

Oxicodona de liberación controlada de 20 mg

En el ejemplo 17, una formulación de oxicodona de liberación sostenida de 20 mg fue preparada teniendo la formulación que se da en la tabla 17 enseguida.

TABLA 17

Ingrediente	Amt/unidad (mg)
Oxicodona HCl	20,0
Lactosa secada por rociado	59,25

Povidona	5,0
Eudragit RS30D (Sólidos)	10,0
Triacetina	2,0
Alcohol de estearilo	25,0
Talco	2,5
Estearato de magnesio	1,25
Opadry rosado	4,0
Total	129,0

PROCESO:

1. Granulación: Rociar la dispersión Eudragit/triacetina sobre la oxicodona HCL, la lactosa secada por rociado y la povidona usando un granulador de lecho fluido.
2. Descargar la granulación y pasarla por un molino
3. Encerado: fundir el alcohol de estearilo y agregar a la granulación molida usando un mezclador. Permitirle enfriarse.

4. Molido: pasar la granulaci3n enfriada por un molino.
5. Lubricaci3n: Lubricarla granulaci3n con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Compresi3n: Comprimir la granulaci3n en tabletas usando una prensa para formar tabletas.
7. Recubrimiento de pel3cula: aplicar un recubrimiento de pel3cula acuoso a las tabletas.

EJEMPLO 18

En el ejemplo 18, las perlas de naltrexona preparadas de acuerdo con el ejemplo 16 son incorporadas en unas tabletas de oxicodona de liberaci3n sostenida de 20 mg preparadas de acuerdo con el ejemplo 17 y que tienen la f3rmula que se da en la tabla 18 que sigue.

Tabla 18

		<i>Ingredientes</i>	<i>Amt/unidad*</i> <i>(mg)</i>
Etapa 1. Granulación		Oxicodona HCl	20,0
		Lactosa secada por rociado	59,25
		Povidona	5,0
		Eudragit RS30D (seco)	10,0
		Triacetina	2,0
		Alcohol estearilo	25,0
		Talco	2,5
		Magnesio	1,25
Etapa 2. Combinación detableta		Granulación OxiContin (Ejemplo 3)	125
		Perlas de naltrexona CR (Fórmula 2)	140

PROCESO:

1. Rociar la dispersión Eudragit/triacetina sobre la oxicodona HCl, la lactosa secada por rociado y la povidona usando un granulador de lecho fluido.

2. Descargar la granulaci3n y pasarla por un molino.
3. Fundir el alcohol de estearilo y agregarlo a la granulaci3n molida usando un molino. Permitirle enfriarse.
4. pasar la granulaci3n enfriada por un molino.
5. Lubricar la granulaci3n con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
6. Mezclar las perlas de naltrexona con la granulaci3n anterior y comprimirla en tabletas.

PROCESO ALTERNO:

1. Rociar la dispersi3n de Eudragit/triacetina sobre la oxicodona HCl, la lactosa secada por rociado y la povidona usando un granulador de lecho fluido.
2. Descargar la granulaci3n y pasarla por un molino.

3. Mezclar las perlas de naltrexona ejemplo 2) con la anterior granulación en un mezclador Hobar.
4. Fundir el alcohol de estearilo y agregarlo a la mezcla anterior. Permitirle enfriarse.
5. Pasar la granulación enfriada por un molino.
6. Lubricar la granulación con talco y estearato de magnesio usando un mezclador.
7. Comprimirla en tabletas.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 19**Hidrocodona de liberación controlada**

Una formulación de hidrocodona de liberación sostenida fue preparada con la fórmula en la tabla 19 que sigue.

Tabla 19

Ingredientes	Amt/unidad (mg)	Amt/tanda (g)
Bitartrado de hidrocodona	15,0	320,0
Eudragit RSPO	76,0	1520,0
Eudragi RLPO	4,0	80,0
Alcohol de estearilo	25,0	500,0
total	120,0	2400,0

PROCESO:

1. Mezclar el alcohol de estearilo molido, el Eudragit RLPO, el bitartrato de hidrocodona, y el Eudragit RSPO usando un mezclador Hobart.

2. extruir la granulaci3n usando un alimentador de polvo, extrusor por fusi3n (equipado con un cabezal de 6 x 1 mm), transportador Lasermike y granulador-

Velocidad de alimentaci3n de polvo-40 g/min; vaci3 aproximadamente 980 mBar

Transportador-tal que el diámetro del extrudado sea 1 mm

Granulador-de modo que los gránulos sean cortados en una longitud de 1 mm.

3. Tamizar los gránulos usando una malla No. 16 y mallas No. 20. Recolectar el material que pase por la malla No. 16 y sea retenido sobre la malla No. 20.

4. Llenar las cápsulas de gelatina clara de tamaño No. 2 con los gránulos. Rango: NLT 114 mg y NMT 126 mg.

La formulaci3n de naltrexona secuestrada del ejemplo 15 puede ser incorporada en una cápsula con los gránulos de hidrocodona. Preferiblemente, los gránulos de naltrexona

secuestrada no se distinguen de los gránulos de hidrocodona.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrerrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 20

Perlas de oxicodona HCl de liberación controlada

Una formulación de perlas de oxicodona HCl de liberación sostenida fue preparada con la siguiente fórmula dada en al tabla 20.

TABLA 20

		Ingredientes	Amt/unidad* (mg)
Etapa	1.	Oxicodona HCl	10,5
formado	en		
capas	de		
la			
droga			
		Perlas no parejas (tamizado de malla 30/35)	45,349
		Opadry claro	2,5
Etapa	2.	Eudragit RS30D (seco)	7,206
Recubrimiento			
de liberación			
sostenida			
		Eudragit RL30D (seco)	0,379
		Citrato de trietilo	1,517
		Cabosil	0,379
Etapa	3.	Opadry claro	1,899
Recubrimiento		(hidroxipropilmetilcelulosa)	
de sello			
		Cabosil	0,271
Total			70,0

PROCESO:

1. Disolver Oxiconona HCl y el Opadry (HPMC) en agua). Rociar la solución de droga sobre las perlas no parejas en un recubridor de lecho fluido con un inserto Wurster.
2. Dispersar el Eudragit RL, el citrato de trietilo, y el Cabosil en agua. Rociar la dispersión sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
3. Disolver el Opadry en agua. Rociar la solución sobre las perlas en el recubridor de lecho fluido.
4. Curar las perlas a 60° C durante 24 horas.

La formulación de naltrexona secuestrado del ejemplo 14 puede ser incorporada en una cápsula con las perlas de oxiconona. Preferiblemente, las perlas de naltrexona secuestrado no se distinguen de las perlas de oxiconona.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para

liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

EJEMPLO 21

Hidromorfona de liberación controlada

Una formulación de hidromorfona de HCl de liberación sostenida fue preparada con la fórmula dada en la tabla 21 que sigue:

TABLA 21

Ingredientes	Amt/unidad (mg)
Hidromorfona HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Ethocel	4,5
Ácido esteárico	27,0
Total	120,0

PROCESO:

1. Mezclar el ácido esteárico molido, etocel, bitartrato de hidrocodona y el Eudragit RSPO usando un mezclador en V.
2. Extruir la mezcla usando un extrusor de fusión de alimentación en polvo equipado con un cabezal de 6 x 1 mm, un transportador, un Lasermike, y un granulador.

velocidad de alimentación del polvo - 4,2
kg/h; vacío aproximadamente 980 mBar
tal que el diámetro del extrudado es 1 mm
granulador-tal que los gránulos . son
cortados a una longitud de 1 mm

3. Tamizar los gránulos usando mallas calibre No. 16 y No. 20. Recolectar el material que pase por la malla calibre 16 y que sea retenido por la malla calibre 20.

4. Llenar las cápsulas de gelatina clara tamaño No. 2 con los gránulos. El rango: NLT 114 mg y NMT 126 mg.

La formulación de naltrexona secuestrado del ejemplo 15 puede ser incorporada en una cápsula con los gránulos de hidromorfona. Preferiblemente, los gránulos de naltrexona secuestrados no se distinguen de los gránulos de hidrocodona.

La naltrexona liberable puede ser a) sobrecubierto en la tableta mediante por ejemplo incluirlo en la solución de Opadry, b) modificar el componente secuestrado para liberar la naltrexona deseado, c) incluir la naltrexona con agonistas de opioide; o incluir en cualquier otro método conocido en la técnica. La cantidad de naltrexona debería estar en una cantidad para tener un efecto farmacológico deseado como se describió aquí y que pueda ser liberado inmediatamente o sostenidamente.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosis oral, que comprende
 - (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide;
 - (ii) un antagonista opioide en forma liberable;
 - (iii) un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.
2. Una forma de dosis oral, que comprende
 - (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide;
 - (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide en forma liberable;
 - (iii) un tercer componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.
3. Una forma de dosis oral, que comprende
 - (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide;
 - (ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide en forma liberable, y un antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.
4. Una forma de dosis oral, que comprende
 - (i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide y un antagonista opioide en forma liberable;
 - (ii) un segundo componente que comprende un

antagonista opioide secuestrado que no es liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

5. Una forma de dosis oral, que comprende

(i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide y un antagonista opioide en forma liberable;

(ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide secuestrado el cual no es sustancialmente liberada cuando la forma de dosis se administra intacta.

6. Una forma de dosis oral, que comprende

(i) un primer componente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un agonista opioide;

(ii) un segundo componente que comprende un antagonista opioide en forma liberable; y

(iii) un tercer componente que comprende un antagonista opioide secuestrado que no es sustancialmente liberado cuando la forma de dosis se administra intacta.

7. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde la cantidad del antagonista liberado de dicha forma de dosis esta en una proporción a dicho antagonista que es aversivo en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que dicha cantidad terapéuticamente efectiva.

8. La forma de dosis de la reivindicación 5 en donde la cantidad de dicho antagonista liberado de dicho primer componente es una cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de

dosis se administra en la misma cantidad o en mayor cantidad que dicha cantidad terapéuticamente efectiva.

9. La forma de dosis de la reivindicación 5 en donde la cantidad de dicho antagonista liberado de dicho primer componente es menor que la cantidad suficiente para hacer aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en mayor cantidad que dicha cantidad terapéuticamente efectiva.

10. La forma de dosis de la reivindicación 5 en donde la cantidad de dicho antagonista liberado de dicho segundo componente está en una cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que dicha cantidad terapéuticamente efectiva.

11. La forma de dosis de la reivindicación 6 en donde la cantidad de dicho antagonista liberado de dicho segundo componente es menor que la cantidad suficiente para ser aversiva en sujetos humanos físicamente dependientes cuando la forma de dosis se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que dicha cantidad terapéuticamente efectiva.

12. La forma de dosis de la reivindicación 1 que comprende además un excipiente de liberación sostenida que proporciona una liberación sostenida de dicho agonista opioide.

13. La forma de dosis de la reivindicación 1 que comprende además un excipiente de liberación sostenido que proporciona una liberación sostenida de dicho antagonista opioide.

14. La forma de dosis de la reivindicación 1 que comprende además un excipiente de liberación sostenida que proporciona una liberación sostenida de dicho agonista opioide y dicho antagonista opioide.

15. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista secuestrado esta en la forma de multipartículas individualmente recubiertas con un material que evita la liberación del antagonista secuestrado.

16. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista secuestrado esta en la forma de multipartículas individualmente recubiertas con un material que evita sustancialmente la liberación de dicho antagonista secuestrado.

17. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista secuestrado se dispersa en una matriz que comprende un material secuestrante que evita la liberación de dicho antagonista secuestrado.

18. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista secuestrado se dispersa en una matriz que comprende un material secuestrante que evita sustancialmente la liberación de dicho antagonista secuestrado.

19. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista opioide liberable es el mismo que el antagonista secuestrado.

20. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista opioide liberable es diferente del antagonista secuestrado.

325

21. La forma de dosis de la reivindicación 19 en donde dicho antagonista se selecciona del grupo que consiste de naltrexonanaloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfono, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas y mezclas de estos.

22. La forma de dosis de la reivindicación 20 en donde dicho antagonista liberable se selecciona del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfono, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos y dicho antagonista secuestrado se selecciona del grupo que consiste de naltrexona, naloxona, nalmefeno, ciclazocina, levalorfono, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

23. La forma de dosis de la reivindicación 1 en donde dicho opioide se selecciona del grupo que consiste de morfina, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, codeína, levorfanol, tramadol, meperidina, metadona, sales farmacéuticamente aceptables de estos y mezclas de estos.

24. La forma de dosis de la reivindicación 1 que tiene una proporción de antagonista opioide liberable a agonista opioide que es analgésicamente efectivo cuando la combinación se administra oralmente, pero que es aversivo en sujetos humanos físicamente dependientes cuando se administra en la misma cantidad o en una cantidad mayor que dicha cantidad

terapéuticamente efectiva.

25. La forma de dosis de la reivindicación 24 en donde dicha proporción de antagonista opioide liberable a agonista opioide mantiene un efecto analgésico pero no incrementa la eficacia analgésica del agonista opioide con relación a la misma cantidad terapéutica del analgésico opioide cuando se administra a pacientes humanos sin dicho antagonista opioide.

26. La forma de dosis oral de la reivindicación 1 en donde el agonista opioide es hidrocodona y el antagonista liberable es naltrexona.

27. La forma de dosis oral de la reivindicación 26, en donde la proporción de naltrexona liberable a hidrocodona va de aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,27:1.

28. La forma de dosis oral de la reivindicación 27, en donde la proporción de naltrexona liberable a hidrocodona va de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 0,20:1.

29. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es oxicodona, en donde la proporción de naltrexona liberable a oxicodona va de aproximadamente 0,037:1 a aproximadamente 0,296:1.

30. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide liberable es codeína, en donde la proporción de naltrexona liberable a codeína va de aproximadamente 0,005:1 a aproximadamente 0,044:1.

31. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es hidromorfona, en donde la proporción de naltrexona liberable a hidromorfona va de aproximadamente 0,148:1 a aproximadamente 1,185:1.

32. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es levorfanol, en donde la proporción de naltrexona liberable a levorfanol va de aproximadamente 0,278:1 a aproximadamente 2,222:1.

32. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es meperidina, en donde la proporción de naltrexona liberable a meperidina va de aproximadamente 0,0037:1 a aproximadamente 0,0296:1.

33. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es metadona, en donde la proporción de naltrexona liberable a metadona va de aproximadamente 0,056:1 a aproximadamente 0,444:1.

34. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es morfina, en donde la proporción de naltrexona liberable a morfina va de aproximadamente 0,018:1 a aproximadamente 0,148:1.

35. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es oxicodona, en donde la proporción de naltrexona liberable a oxicodona va de aproximadamente 0,056:1 a aproximadamente 0,222:1.

36. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es codeína, en donde la proporción de naltrexona liberable a codeína va de aproximadamente 0,0083:1 a aproximadamente 0,033:1.

37. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es hidromorfona, en donde la proporción de naltrexona liberable a hidromorfona va de aproximadamente 0,222:1 a aproximadamente 0,889:1.

38. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es levorfanol, en donde la proporción de naltrexona liberable a levorfanol va de aproximadamente 0,417:1 a aproximadamente 1,667:1.

39. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es meperidina, en donde la proporción de naltrexona liberable a meperidina va de aproximadamente 0,0056:1 a aproximadamente 0,022:1.

40. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en

donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es metadona, en donde la proporción de naltrexona liberable a metadona va de aproximadamente 0,083:1 a aproximadamente 0,333:1.

41. La forma de dosis oral de la reivindicación 7, en donde dicho antagonista opioide liberable es naltrexona y dicho agonista opioide es morfina, en donde la proporción de naltrexona liberable a morfina va de aproximadamente 0,028:1 a aproximadamente 0,111:1.

42. La forma de dosis oral de la reivindicación 1, en donde el antagonista liberable esta en una cantidad para atenuar un efecto colateral de dicho agonista opioide seleccionado del grupo que consiste de anti-analgesia, hiperalgesia, hiperexcitabilidad, dependencia física, tolerancia y una combinación de cualquiera de los anteriores.

43. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 1, en donde la cantidad de antagonista liberado durante el intervalo de dosificación mejora la potencia analgésica del agonista opioide.

44. La forma de dosis de liberación controlada de la reivindicación 42, en donde la cantidad de antagonista receptor opioide liberable es aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 veces menor que la cantidad de agonista opioide.

45. La forma de dosis de la reivindicación 7 en donde la proporción de la cantidad del antagonista liberado de dicha

forma de dosis después de violación a la cantidad de dicho antagonista liberado de dicha forma de dosis intacta es aproximadamente 4:1 (p:p) o mayor, basada en la disolución in vitro a una hora de dicha forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37°C.

46. La forma de dosis de la reivindicación 7 en donde la proporción de la cantidad del antagonista contenido en dicha forma de dosis intacta a la cantidad de dicho antagonista liberado de dicha forma de dosis intacta después de una hora es aproximadamente 4:1 o mayor, basado en la disolución in vitro a una hora de dicha forma de dosis en 900 ml de Fluido Gástrico Simulado utilizando un aparato USP tipo II (paleta) a 75 rpm a 37°C.

47. La forma de dosis oral de la reivindicación 45 en donde dicha proporción es 10:1 o mayor.

48. La forma de dosis oral de la reivindicación 45 en donde dicha proporción es 50:1 o mayor.

49. La forma de dosis oral de la reivindicación 45 en donde dicha proporción es 100:1 o mayor.

50. La forma de dosis oral de la reivindicación 1 en donde dicho antagonista liberable es naloxona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y dicho antagonista no liberable es naltrexona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

51. Un método para tratar el dolor que comprende

administrar una forma de dosis de la reivindicación 1..

52. Un método para desestimular el abuso que comprende preparar una forma de dosis de la reivindicación 1.

53. Un método para preparar una forma de dosis de la reivindicación 1 que comprende combinar un agonista opioide con un antagonista en una forma liberable y no liberable en una forma de dosis.