

Clarke, Modet &

COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-030701- -00013-0000

RECEIVED 27/01/2010 Dep. 2026 DIR. NULVASOR
PATENTE III Ever 379 FASE NACIONAL II
A 144 RUSQUESTARQUE Folios 23

P-755

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **06.030.701**

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 875 notificado por fijación en lista el 29 de enero de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 0281, me permito manifestar lo siguiente.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 36 reivindicaciones y el resumen en donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la reivindicación 1 se cambió el término utilizado "de al menos 500 N" por el término "de 500 N o más". Con el fin de que sea claro que la cantidad mínima de fuerza que se debe hacer es de 500 N.

1.2 En el resumen se corrigió la reemplazó la expresión errada "*termoformada sin extrusión*" por el término correcto "*termoformada mediante extrusión*".

1.3 Se anexa la figura No. 1 del documento original en la solicitud nacional.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se dan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 0281

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-001525, toda vez que la solicitud fue presentada

2. Claridad

Sobre este particular, nos permitimos manifestar que con el cambio realizado en la reivindicación 1, queda cabalmente atendida y superada la objeción del señor examinador.

De otra parte, en relación con la expresión “sin alteración de la coloración”, respetuosamente nos permitimos decir que dicha frase no es un resultado a alcanzar dentro de la cláusula 1. De hecho, la misma se encuentra en la parte del preámbulo de la reivindicación por lo cual se entiende que no es una característica principal de la solicitud. Por consiguiente, solicitamos que sea retirada esta objeción.

3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 0281 que “El Estado de la Técnica más cercano es D1, que da a conocer formulaciones farmacéuticas a prueba de abuso (Ver página 1, líneas 5-18) (Ver página 3) (Ver página 4, líneas 1-5) (Ver página 6, líneas 13-21). Entre las formas de dosificación, pueden ser entre otras de liberación controlada en tabletas, tabletas cubiertas o una formulación multiparticulada (Ver página 11, líneas 8-12); perlas cubiertas (Ver página 12, líneas 3); de matriz (Ver página 15), y formas de dosificación osmótica (Ver páginas 30-34).

Las formas de dosificación controlada pueden contener opcionalmente partículas, donde el agente aversivo puede ser incorporado en las partículas o puede ser incorporado en una tableta o en una cápsula. (Ver página 11, líneas 13-17);

La cubierta empelada en las formulaciones de liberación controlada son capaces de producir un film continuo y fuerte que es capaz de soportar pigmentos y otros aditivos (ver página 11, último párrafo)

Entre las formulaciones de matriz se encuentran las de liberación sostenida con una capa de liberación controlada, donde se incluyen los principios activos (Ver página 15, líneas 16-17), auxiliares de formulación (Ver página 18, líneas 13-15), polímeros de liberación sostenida (Ver página 15, líneas 18-22, ver página 16, líneas 1-6) y opcionalmente puede incluir un aglutinante el cual puede ser seleccionado de ceras naturales o sintéticas (Ver página 16, 6-11) y las cuales pueden ser preparadas por granulación perfusión (Ver página 19, líneas 11-12).

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de D1, en que especifica la dureza de al menos 500N para el componente (C) y (D).

El hecho de incluir el parámetro de la dureza en las composiciones que se daban a conocer en D1, causa que se dificulte o impida la pulverización de las formas de administración con principios activos susceptibles de abuso.

El Problema Técnico Objetivo era cómo obtener una forma de administración termoformada sin extrusión donde se dificulte o impida la pulverización de las formas de administración con principios activos susceptibles de abuso.

una dureza de al menos 500N (0.5KN) como se revela en D2, en las composiciones que se enseñan en D1, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud, con una dureza de al menos de 500N. Por tanto, el hecho que sea la tableta más dura, no hace que sea inventiva. La reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2-30, no mencionan alguna característica que haga inventiva a la forma de administración de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo."(El resaltado es nuestro)

En relación con estos argumentos, respetuosamente nos permitimos manifestar que una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado evidente la combinación de los documentos D1 y D2 toda vez que D2 no se encuentra dirigido a un problema similar como el de la solicitud en estudio, es decir, el proporcionar formas de dosificación de las cuales no se pueda pulverizar el ingrediente activo susceptible de abuso. De hecho, D2 ni siquiera trata de resolver un problema parecido.

Más aún, dirigimos la atención del señor examinador al hecho que las formas de dosificación de la presente invención no habían sido conocidas en la técnica anterior, es decir, no se conocían formas de dosificación que pudieran prevenir de manera amplia el abuso mediante vía parenteral, nasal y oral de un ingrediente activo susceptible de abuso, gracias a que con la novedosa composición de las formas de dosificación reclamadas se alcanza durezas de 500N o más.

En ese orden de ideas, es claro que la presente invención se encuentra dirigida a la provisión de una forma de dosificación para ingredientes activos susceptibles de abuso, mediante las cuales se pueda asegurar el efecto terapéutico deseado cuando se administran de manera correcta, pero que de dicha forma farmacéutica no pueda ser posible convertir el ingrediente activo, en una forma adecuada para su abuso, mediante la pulverización de la forma de dosificación que lo contiene.

Dicho objetivo ha sido alcanzado por la materia objeto de la presente reivindicación 1, es decir, a través de la forma de dosificación que muestra una fuerza mínima de rompimiento de 500N ó más.

Las formas de dosificación de acuerdo con la invención se distinguen las formas

Típicamente las tabletas convencionales tienen una fuerza de rompimiento por debajo de 200 N. Los procesos para la fabricación de las formas de dosificación no proporcionan formas de dosificación que muestren una fuerza de rompimiento de por lo menos 500N, es decir, que se requieran fuerzas de más de 500N para su pulverización.

En ese orden de ideas, es importante tener presente que es un adelanto muy especial logar tabletas con una fuerza de rompimiento de al menos 500N, teniendo en cuenta que las formas tradicionales se pueden pulverizar con la simple presión de la tableta mediante un golpe seco. A fin de ilustrar esto de una manera simple y práctica, es interesante notar que la fuerza fisiológica promedio de masticado es de aproximadamente 220 N, es decir, que las formas convencionales pueden ser masticadas espontáneamente y por tanto pulverizadas por los dientes de un sujeto.

En clara contraposición, las formas de dosificación de la solicitud en estudio no pueden ser masticadas y por lo tanto tampoco pueden ser pulverizadas mediante la acción de masticado, lo cual hace que le quede muy difícil a una persona tratar de volver polvo una forma de dosificación de la solicitud para luego disponer de ella para abuso de tipo parenteral, nasal o intravenoso. En el anexo 1, atentamente nos permitimos adjuntar una copia del artículo "Task-dependence of Activity /Bite-Force Relations and its impact on Estimation of Chewing Force From EMG" de Proeschel y colaboradores publicado en J. Dent Res 81(7).464-468, 2002 que sustenta lo anteriormente expuesto en el sentido de que la fuerza de masticado para el ser humano es de alrededor de 220 N.

Adicionalmente, cuando se aplica una aceleración gravitacional de aproximadamente 9.81 m/s^2 , 500 N corresponde a la fuerza gravitacional de más de 50 kilogramos, es decir, las formas de dosificación farmacéuticas de acuerdo con la invención resisten el peso de más de 50 kg. En este caso, es como si a una tableta de la invención se le aplicara la fuerza de dos bultos de cemento y aún no se lograra romper la tableta.

En ese orden de ideas, es necesario hacer énfasis sobre el hecho que las

punto es resaltar el hecho que los aparatos empleados para la preparación de las formas de dosificación deben ser seleccionados y los parámetros de procesamiento críticos deben ser ajustados.

En general, las formas de dosificación que muestran las propiedades mecánicas deseadas pueden ser obtenidas únicamente si, durante la preparación de la forma de dosificación, los componentes son expuestos a:

- ✓ una suficiente presión,
- ✓ una suficiente temperatura,
- ✓ por un periodo suficiente,

En particular, la compresión directa bajo condiciones normales empleando excipientes farmacéuticos escogidos de manera arbitraria en cantidades también arbitrarias **NO** producen formas de dosificación que tengan las propiedades deseadas, como más adelante nos permitiremos demostrar mediante datos experimentales suplementarios.

Adicionalmente, en cuanto a los aparatos empleados, los protocolos de proceso deben ser adaptados con el fin de cumplir con los criterios requeridos.

Evidencia experimental adicional

El solicitante ha llevado a cabo pruebas experimentales adicionales que demuestran que las formas de dosificación de la solicitud en estudio presentan propiedades físicas inesperadas en comparación con las formas de dosificación conocidas en el arte previo.

El diseño de los experimentos y los resultados de los mismos se encuentran resumidos a continuación:

Se sometieron a extrusión mezclas de los ingredientes activos con potencial abuso (A), sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables (B) y polímeros naturales o sintéticos (C) por medio de un extrusor Twin-Screw tipo ZSE 18 PH 40D).

Ex.	Composición		Molde de extrusión		Velocidad de revolución [rpm]	Caudal [g/min]	Fuerza de rompimiento [N]
	ingrediente	[peso-%]	T [°C]	Ø [mm]			
1	Oxicodona HCl	10.00	80	9	100	33.33	284
	Eudragit RSPO	63.75					
	Ethocel Standard 7 Premium	3.75					
	Ácido esteárico	22.50					
2	Tramadol HCl	25.83	120	9	100	16.66	219
	Ethocel Standard 10 Premium	70.05					
	Ethocel Standard 7 Premium	4.12					
3	Tramadol HCl	45.00	120	9	100	25	> 500
	Óxido de polietileno (Mw 1×10^5)	35.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	PEG 6000	10.00					
4.1	Tramadol HCl	35.00	120	9	100	33.33	238
	Óxido de polietileno (Mw 2×10^5)	20.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	35.00					
	PEG 6000	10.00					
4.2	Tramadol HCl	25.00	120	9	100	16.66	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2×10^5)	40.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	25.00					
	PEG 6000	10.00					
4.3	Tramadol HCl	25.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2×10^5)	55.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	Marcogol 6000	10.00					
4.4	Tramadol HCl	20.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 2×10^5)	60.00					

	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	PEG 6000	10.00					
5.1	Tramadol HCl	50.00	130	9	120	16.66	235
	Óxido de polietileno (Mw 5×10^6)	5.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	30.00					
	PEG 6000	15.00					
5.2	Tramadol HCl	45.00	120	9	100	20	785
	Óxido de polietileno (Mw 5×10^6)	15.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	30.00					
	PEG 6000	10.00					
5.3	Tramadol HCl	45.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 5×10^6)	35.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	PEG 6000	10.00					
5.4	Tramadol HCl	25.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 5×10^6)	55.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	PEG 6000	10.00					
5.5	Tramadol HCl	5.00	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 5×10^6)	80.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	5.00					
	PEG 6000	10.00					
6	Tramadol HCl	24.90	120	9	100	33.33	> 1500
	Óxido de polietileno (Mw 7×10^6)	55.00					
	Hipromelosa (Mw 1×10^5)	10.00					
	PEG 6000	10.00					

Los ejemplos 1, 2, 4.1 y 5.1 (resaltados con gris) no proporcionaron formas de dosificación que tengan fuerza de rompimiento de por lo menos 500N.

Como de demuestra de la tabla anteriormente presentada, las forma de dosificación que tienen una fuerza de rompimiento de por lo menos 500N, únicamente son aquella que se pueden obtener de:

- ✓ unos componentes adecuados,
- ✓ unas cantidades adecuadas y
- ✓ condiciones adecuadas

En concordancia con lo anterior, no habría sido evidente para una persona medianamente versada en la materia, que se logaran formas de dosificación más duras a partir del empleo de la sustancia polímero (C) dentro de la composición. Por consiguiente, la reivindicación 1 tiene todas las características técnicas que hacen que la forma de dosificación sea inventiva y por consiguiente las reivindicaciones dependientes de ella también cumplen a cabalidad con este requisito.

Finalmente, es deseo del solicitante señalar que aunque es conciente del principio de independencia entre oficinas de Propiedad Intelectual en el mundo, el indicio de que otras solicitudes extranjeras correspondientes hayan sido ya concedidas es un indicativo de que la solicitud en estudio es merecedora de tal privilegio. A continuación se permite informar los países donde ha sido concedida esta solicitud.

País	Solicitud No.	Patente No..
CN	2004 80028967.5	ZL20048002896 7.5
EP	04 763 834.1	1 658 055
HK	06112947.3	1095082
MX	PA/a/2006/001 453	261148
PE	755-2004	4866
RU	2006 106 726	2 354 357
ZA	2006/01087	2006/01087

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá.
T.P. 20824 CSJ

ANEXO 1

Artículo: "Task-dependence of Activity /Bite-Force Relations and its impact on Estimation of Chewing Force From EMG" de Proeschel y colaboradores publicado en J. Dent Res 81(7).464-468, 2002 que sustenta que la fuerza de masticado para el ser humano es de alrededor de 220 N.

RESEARCH REPORTS

Clinical

P.A. Proeschel* and T. Morneburg

Department of Prosthodontics, University Dental Clinic,
University of Erlangen-Nürnberg, Glueckstrasse 11, D
91054 Erlangen, Germany; *corresponding author,
peter.proeschel@rzmail.uni-erlangen.de

J Dent Res 81(7):464-468, 2002

Task-dependence of Activity/ Bite-force Relations and its Impact on Estimation of Chewing Force from EMG

ABSTRACT

Estimation of chewing force from electromyograms (EMGs) calibrated in isometric biting yielded strikingly high force values. We tested the hypothesis that EMG-based force predictions are excessive because of differing activity/bite-force relations in mastication and isometric biting. In nine patients, unilateral bite forces and EMGs of 4 elevator muscles were recorded during chewing and isometric clenching on a bite-fork. We estimated chewing force by substituting chewing EMGs of each muscle into isometric activity/bite-force regressions. The estimates were compared with actual chewing forces recorded by intra-oral transducers. In all muscles except the balancing-side masseter, the activity/bite-force ratio was significantly higher in chewing than in isometric biting. The actual mean chewing force amounted to 220 N, while EMG-based estimates ranged from 273 to 475 N, depending on the muscle used for estimation. The results indicate that different activity/force characteristics in dynamic and isometric biting can cause overestimation when chewing force is predicted from masticatory EMGs.

KEY WORDS: activity/bite-force relation, mastication, clenching, estimated chewing force.

INTRODUCTION

Craniomandibular tissues are exposed to considerable forces during mastication. Since excessive loading could be involved in oral disease and material damage, simple means for the assessment of masticatory forces were sought. So that extensive incorporation of intra-oral sensors could be avoided, it was proposed that the chewing force be calculated from muscle activities calibrated in force units (Hagberg, 1987). In this method, EMGs and bite forces recorded during isometric clenching on a bite-fork were correlated by linear regression. The activity of a particular muscle obtained during mastication was then substituted for the EMG variable in the activity/bite-force regression. This procedure yielded surprisingly high force estimates of up to 600 N (Slagter *et al.*, 1993; Proeschel *et al.*, 1994; Tate *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001) that strongly exceeded chewing forces recorded by intra-oral transducers (Anderson and Picton, 1958; De Boever *et al.*, 1978; Lundgren and Laurell, 1986; Jäger *et al.*, 1989; Mericske-Stern *et al.*, 1992; Schindler *et al.*, 1998). Because of this discrepancy, the validity of the EMG-estimation method has been questioned, and possible limitations have been discussed in the studies cited above. However, until now, EMG-based force estimates have not been verified in comparison with actual occlusal loads on an intra-individual level. Validity of the EMG method requires as-yet-unestablished equal activity/bite-force relations in mastication and in isometric biting. Different working/balancing activity ratios in the two biting tasks (Proeschel and Raum, 2001) indicated a possible violation of this pre-condition. The present study therefore aimed to examine activity/bite-force relations in unilateral chewing and in isometric biting and to compare EMG-based force estimates with actually recorded masticatory loads.

MATERIALS & METHODS

Subjects

Nine patients (eight female, one male, mean age 52 ± 8 yrs) who had been treated with three-unit bridges supported by two ITI implants (Straumann, Waldenburg, Switzerland) volunteered for the study. All subjects gave informed consent to submit to the experimental protocol as approved by the ethics committee of our medical faculty.

The bridges covered the chewing center of one quadrant, starting from the first or second premolar. The restorations had been worn for 6 mos without complaints. None of the patients showed signs or symptoms of craniomandibular disorders.

Experimental Procedures

In each person, the original implant abutments were replaced by 2 abutments equipped with strain-gauges (Type FAE-02W-35-S6; BLH, Heilbronn, Germany). Experimental details are described in a previous paper (Morneburg and Proeschel, 2002). Briefly, 4 vertical rectangular walls were cut into each abutment at right angles. Each wall carried a strain gauge with the sensitive direction aligned along the abutment axis. The 2 strain gauges on opposing buccal and oral walls of each abutment were wired in line and constituted the resistance of a Wheatstone

Received November 13, 2001; Last revision May 1, 2002;
Accepted May 15, 2002

quarter-bridge connected to a carrier frequency amplifier (TF19, Hellige, Freiburg, Germany). With this wiring, forces acting along the abutment axis were amplified, while horizontal force components could be widely suppressed. The mesiodistal pairs of strain gauges were not used for the present study. Duplicates of the patients' bridges were set onto the instrumented abutments. Electromyograms of right and left masseter and anterior temporalis muscles were recorded with the use of bipolar Ag/AgCl surface electrodes (Hellige) with 2-cm distance between electrodes. Prior to electrode attachment, the skin was cleaned with alcohol and rubbed with grinding paper for the reduction of impedance. The raw EMGs were filtered (from 10 to 5 KHz), full-wave-rectified, and root-mean-square-integrated with a 40-msec time constant (Digital EMG system 1500[®], Disa, Denmark).

Measurement of Bite Force and EMG

In the mastication tasks, the patients chewed winegum unilaterally (Goldbären, Haribo, Bonn, Germany) on the side of the bridge. The EMG and force channels were scanned for 20 sec at a rate of 100 Hz by means of an A/D converter (6944A Multiprogrammer, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) controlled by a desktop computer (HP9826, Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA). The force signals arising from the 2 abutments were summed to give the total vertical chewing force acting on the bridge. This allowed us to measure the chewing force without leakage regardless of the site of force impact on the surface of the bridge (Morneburg and Proeschel, 2002).

For isometric biting, an electronic bite-fork (Proeschel and Raum, 2001) was inserted in place of the test food between the bridge and the antagonistic teeth. The patients clenched intermittently in a chewing-like rhythm, with peak loads alternating from low levels up to maximum bite force. For isometric contractions to be ensured, the teeth had to maintain steady contact with the bite-fork, which induced a jaw separation of about 6 mm. The electromyograms and the force signals of the bite-fork and the instrumented abutments were sampled and processed in the same way as in the chewing tasks. The force readings from the bite-fork and the instrumented bridges differed by less than $\pm 4\%$. For evaluation, only the bridge recordings were used. The bite-fork mainly served to simulate the experimental conditions of the previous studies in which muscle activities had been calibrated by subjects' clenching on the bite-fork only (Proeschel *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001).

Evaluation of Data and Statistics

The peaks of the unilateral bite force recorded in each chewing or clenching task were related to the peak activities of each muscle by linear regression. The strengths of the relationships were characterized by Pearson correlation coefficients (*r*-values). As an alternative measure for the relationship, we determined an activity/bite-force ratio by dividing the mean peak activity of each muscle by the mean peak force obtained in each chewing or clenching task. To test the validity of EMG-based force estimation, we substituted the mean peak chewing activity for A in the regression equation $F = mA + b$, determined from isometric bite-fork clenching. Since this was done for each muscle, 4 muscle-related estimates of the chewing force *F* were obtained in each subject. The estimates were compared with the mean peak chewing force measured by the instrumented bridges. Results are given as mean $\pm$ standard deviation in the text and as mean $\pm$ standard error in the graphs. Student's *t* test for paired data was applied for the examination of mean value differences for significance on the 1% level.

RESULTS

Relationships between Bite Force and Muscle Activities

In isometric clenching, the mean *r*-values of the 4 muscles ranged between 0.71 ± 0.24 and 0.85 ± 0.1 . The mean *r*-values in mastication were significantly lower in each muscle and amounted to between 0.4 ± 0.2 and 0.49 ± 0.23 . There were no significant differences between the *r*-values of different muscles in either of the 2 biting tasks. Some typical examples of the correlations are displayed in Fig. 1. The mean activity/bite-force ratios of the working-side masseter, the working-side temporalis, and the balancing-side temporalis were between 1.5 and 2 times higher in chewing than in clenching ($p < 0.01$) (Fig. 2). In contrast, the activity/bite-force ratio of the balancing-side masseter was not significantly different in the 2 biting tasks. The chewing activities exceeded the clenching activities in all muscles (Fig. 2). The working-side masseter activity in chewing was 2 times higher ($p < 0.01$) than in clenching, while the balancing-side activity was insignificantly enhanced by a factor of 1.2. The temporalis activities were enhanced by factors of 1.4 or 1.9, respectively ($p < 0.01$).

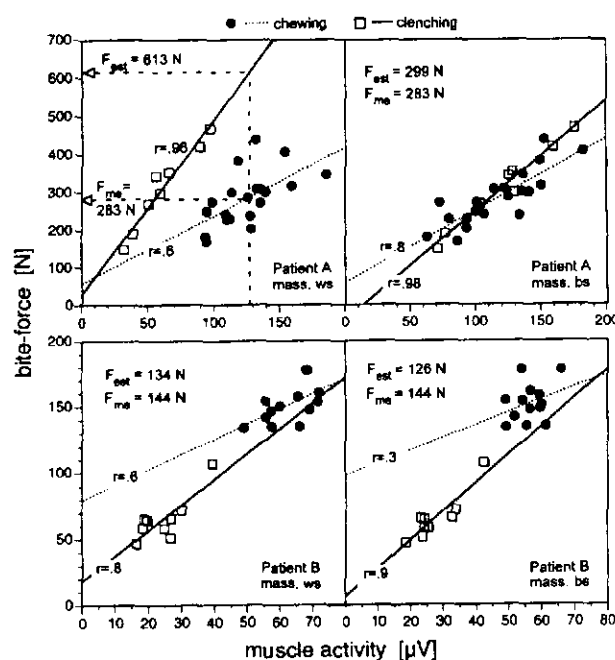


Figure 1. Examples of activity/bite-force relations in two selected patients with the activity used as the independent variable. F_{est} and F_{me} denote estimated and measured chewing forces. Patient A: Working-side masseter (mass. ws) showing a strong correlation in clenching on the bite-fork ($r = 0.96$) but a weak one in chewing ($r = 0.6$). The mean activity/bite-force ratio was higher in chewing ($0.45 \mu V/N$) than in clenching ($0.23 \mu V/N$), resulting in overestimation of chewing force (613 N) when the mean chewing activity (128 μV) was substituted into the activity/bite-force regression of clenching. Dashed arrows elucidate the estimation procedure. Balancing-side masseter (mass. bs) showed good correlations and almost equal activity/bite-force ratios ($0.41 \mu V/N$, $0.39 \mu V/N$) in both biting tasks. Hence, the estimated chewing force deviated by only about 5% from the measured force. Patient B: Weak correlations in chewing because of missing small forces. However, in both muscles, activities per unit bite-force in the 2 biting tasks were similar, resulting in fairly correct force estimations.

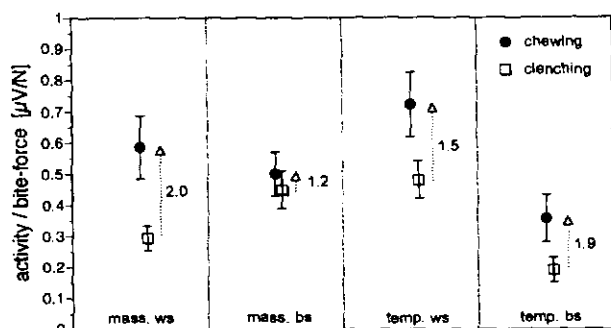


Figure 2. Group means and standard errors ($N = 9$) of activity/bite-force ratios for each muscle. Data next to the arrows indicate the factor by which the activity/bite-force ratio in chewing exceeded the activity/bite-force ratio in clenching. Since the bite-force cancels out, these factors also indicate the chewing/clenching ratios of the absolute activities. Abbreviations: mass = masseter, temp = temporalis, ws = working side, bs = balancing side.

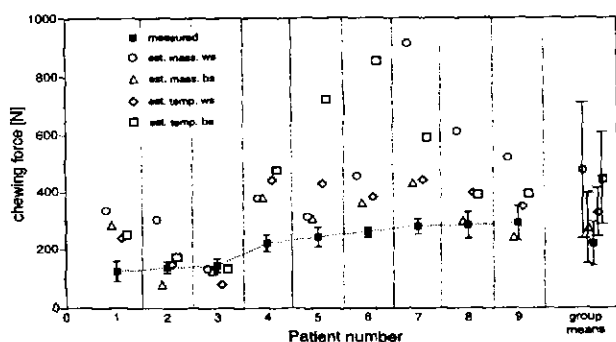


Figure 3. Actually measured masticatory forces with standard errors and forces estimated from the chewing activities of the 4 muscles in all subjects. Patients are arranged according to ascending values of measured forces (connected for the sake of clarity). The right-most compartment shows group means and standard errors ($N = 9$) of measured and estimated chewing forces. Patients #8 and #3 correspond to patient A and patient B of Fig. 1. Standard errors of measured forces are based on the number of chewing cycles performed during the recording period. The number of cycles varied interindividually between $N = 12$ and $N = 32$. Estimated forces have no error bars, because only one value could be obtained per patient and muscle. Abbreviations: est = estimated chewing force, mass = masseter, temp = temporalis, ws = working side, bs = balancing side.

EMG-based Force Estimates vs. Measured Forces

The actual loads acting on the bridges during chewing varied interindividually between 125 N and 290 N, with a group mean of $220 \text{ N} \pm 67 \text{ N}$ (Fig. 3). The group mean of the clenching force amounted to $236 \text{ N} \pm 92 \text{ N}$. In eight patients, the clenching force was bigger than or equal to the chewing force. Only one rather cautious subject (Fig. 1, patient B; and Fig. 3, number 3) exerted a smaller force in clenching than in mastication. The EMG-based force estimates (Fig. 3) were, in most cases, considerably higher than the measured forces and depended on the muscle. A deviation of less than 15% between estimated and measured chewing forces was obtained from the activity of 5 muscles in three persons (numbers 2, 3, and 8). In one subject (Fig. 1, patient B; Fig. 3, number 3), the force estimates from 3 muscles coincided approximately with the measured chewing force.

From working-side masseter activities, a group mean force of $475 \text{ N} \pm 248 \text{ N}$ was estimated. A likewise high value of $442 \text{ N} \pm 245 \text{ N}$ was obtained from the balancing-side temporalis activity. A more moderate prediction of $329 \text{ N} \pm 125 \text{ N}$ resulted from the working-side temporalis. The balancing-side masseter provided $273 \text{ N} \pm 123 \text{ N}$, which came closest to the group mean of the actual chewing force of 220 N. Except for the balancing-side masseter, all differences between EMG-based force estimates and measured chewing forces were significant.

DISCUSSION

Because of the complicated experimental procedures, our study was confined to a relatively small number of cases. However, in view of the limited data on activity/bite-force relationships in human mastication (Ahlgren and Öwall, 1970), the results may provide some new information. The activity/bite-force relations in isometric clenching were weaker than those observed in dentate non-patient groups (Bakke *et al.*, 1989; Slagter *et al.*, 1993; Tate *et al.*, 1994; Proeschel and Raum, 2001). This may be due to stressful experimental conditions, such as artificial teeth and cables, that might have influenced neuromuscular control in the patients. The activity/bite-force relations in mastication were significantly weaker than in clenching. The correlation coefficients were similar to those reported by Ahlgren and Öwall but were smaller than r -values found in symmetric jaw closing against a simulated food resistance (Ottenhoff *et al.*, 1996). Weak correlations in mastication have been explained by activation of deeper muscle sections that are possibly not strongly correlated with the EMGs of the superficial portions (Hylander and Johnson, 1989). The tumbling bolus and various jaw-closing directions in mastication could perhaps trigger a random activation of such muscle portions. This may not apply to isometric biting, where the jaw and the bite-fork are at rest. A rather trivial cause for weak correlations was the lack of low chewing force peaks in some patients, which could lead to more or less horizontal regressions (Fig. 1, patient B). The weak activity/bite-force relations in chewing do not allow conclusions to be drawn concerning the quality of relations between activity and muscle forces (Hylander and Johnson, 1989). In contrast to the subjects of Ahlgren and Öwall, a few of our patients revealed quite good correlations, with r -values up to 0.85 (Fig. 1). Such stronger relationships were not common to all muscles but could appear together with weak correlations in the same person (Fig. 1, patient A).

With respect to the validity of EMG-based force estimates, the activity/bite-force ratios (Fig. 2) were more useful than the regression analysis. These ratios clearly showed that muscle activity associated with a certain bite force was considerably higher in chewing than in isometric biting. A similar observation was reported for sums of elevator muscle activities (Schindler *et al.*, 1998). Our study, in addition, revealed that the enhancement of activity per unit bite-force in chewing depended on the muscle and on its function as a working- or balancing-side elevator. The obvious task-dependence of activity/bite-force ratios violates the validity of masticatory-force-estimation from EMG, in particular when only 1 muscle is used in this procedure (Hagberg, 1987; Slagter *et al.*, 1993; Proeschel *et al.*, 1994; Tate *et al.*, 1994). If the respective muscle generates higher activity per unit bite-force in mastication than in isometric biting, the masticatory force will be overestimated when the chewing EMG is used in the isometric activity/bite-force regression. Just as illustrated in

patient A (Fig. 1), this caused the high number of excessive force estimates (Fig. 3). The different activity/bite-force ratios in the 2 motor tasks could reflect different activity/muscle-force relations as well as different combinations of muscle and reaction forces facilitated by the redundancy of the craniomandibular force system (Van Eijden *et al.*, 1990). In the latter case, a valid estimation of chewing force from EMG would require a three-dimensional force-model in which all involved muscle and reaction forces could be considered together (Hatcher *et al.*, 1986; Trainor *et al.*, 1995). Data provided by one of these models (Hatcher *et al.*, 1986) allow for a rough estimate of occlusal and temporomandibular joint loads based on the activities found in our patients: If muscle forces in chewing would be enhanced (with respect to clenching) by the same factors (chewing/clenching activity ratios in Fig. 2) as muscle activities, the chewing force derived from the cited model would exceed the clenching force by 30 to 40%. This would contradict our experimental finding of equal mean forces in both biting tasks. A hypothetical depressor counteraction could, in principle, reduce the masticatory force. However, compensation of bite-force by antagonistic co-activation was found only in isometric biting (Pruim *et al.*, 1978; Miles and Madigan, 1983) but not in chewing. These considerations indicate that increased muscle activities in chewing could hardly be associated with proportionately increased muscle forces. Rather, they imply task-dependent relations between muscle activities and muscle forces and thus between muscle activities and bite-forces. Higher muscle activities *per unit* bite-force were observed in biting with smaller jaw gaps than with bigger ones (Manns and Spreng, 1977; Lindauer *et al.*, 1993). Likewise, isotonic contractions of limb muscles are known to produce more activity than isometric contractions (Komi, 1973). Additional muscle activity was also evoked when the neuromuscular system could anticipate a counteracting force during jaw closing (Ottenhoff *et al.*, 1992). Such effects could be relevant, since opposing teeth approach a distance of about 0.5 mm in chewing (Proeschel and Raum, 2001) but remain separated by 6 mm in clenching on the bite-fork. Further, the contraction in chewing is partly non-isometric, and the neuromuscular system may anticipate the resistance of food during the closing movement. These features could possibly explain a general increase of muscle activity *per unit* bite-force in chewing. However, since no specific side preference could be assigned to the quoted effects, the asymmetric enhancement of the masseter EMGs remains puzzling. Side-related differences in activity/bite-force relations could be provoked by oblique bite-force directions (Van Eijden *et al.*, 1990; Mao and Osborn, 1994). The asymmetric increase of activity/bite-force ratios in our patients would roughly comply with activity/bite-force relations obtained for a medially directed bite-force in a previous study (Van Eijden *et al.*, 1990). Analysis of the present data, however, provides no information concerning the direction of peak force during chewing.

In summary, the prediction of chewing force from dynamic EMGs and isometric activity/bite-force relations usually resulted in considerable overestimation. The reason for this was that a certain bite-force in chewing was associated with higher muscle activity than the same bite-force in clenching. The surplus masticatory activity differed between muscles and was smallest for the balancing-side masseter. Biomechanical considerations suggest that the higher muscle activity in chewing was not associated with likewise higher muscle forces. This should be considered in all attempts to model occlusal or temporomandibular joint loads using EMG data obtained from chewing.

ACKNOWLEDGMENTS

This investigation was supported by the Wilhelm-Sander-Foundation, Germany, Grant No. 86.027.1. The authors thank Mrs. Jean Rickwood for English-language editing of the manuscript. A preliminary report of this study was given as an oral presentation at the 21st Conference of the Society of Oral Physiology ("Store Kro Club"), May 13-16, 1999, Gothenburg, Sweden.

REFERENCES

- Ahlgren J, Öwall B (1970). Muscular activity and chewing force: a polygraphic study of human mandibular movements. *Arch Oral Biol* 15:271-280.
- Anderson DJ, Picton DCA (1958). Masticatory stresses in normal and modified occlusion. *J Dent Res* 37:312-317.
- Bakke M, Michler L, Han K, Möller E (1989). Clinical significance of isometric bite-force versus electrical activity in temporal and masseter muscles. *Scand J Dent Res* 97:539-551.
- De Boever JA, McCall WD Jr, Holden S, Ash MM Jr (1978). Functional occlusal forces: an investigation by telemetry. *J Prosthet Dent* 40:326-333.
- Hagberg C (1987). The amplitude distribution of electromyographic activity in painful masseter muscles during unilateral chewing. *J Oral Rehabil* 14:531-540.
- Hatcher DC, Faulkner MG, Hay A (1986). Development of mechanical and mathematical models to study temporomandibular joint loading. *J Prosthet Dent* 55:377-384.
- Hylander WL, Johnson KR (1989). The relationship between masseter force and masseter electromyogram during mastication in the monkey *Macaca fascicularis*. *Arch Oral Biol* 34:713-722.
- Jäger K, Graber G, Schrütt L (1989). Aufbau und Test einer Meßkette zur Kaukraftmessung [Construction and testing of a strain gauge for measuring masticatory force]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 99:670-675.
- Komi PV (1973). Relationship between muscle tension, EMG and velocity of contraction under concentric and eccentric work. In: New developments in electromyography and clinical neurophysiology. Desmedt JE, editor. Basel: Karger, pp. 596-606.
- Lindauer SJ, Gay T, Rendell J (1993). Effect of jaw opening on masticatory muscle EMG-force characteristics. *J Dent Res* 72:51-55.
- Lundgren D, Laurell L (1986). Occlusal force pattern during chewing and biting in dentitions restored with fixed bridges of cross-arch extension. I. Bilateral end abutments. *J Oral Rehabil* 13:57-71.
- Manns A, Spreng M (1977). EMG amplitude and frequency at different muscular elongations under constant masticatory force or EMG activity. *Acta Physiol Lat Am* 27:259-271.
- Mao J, Osborn JW (1994). Direction of a bite force determines the pattern of activity in jaw-closing muscles. *J Dent Res* 73:1112-1120.
- Mericske-Stern R, Geering AH, Bürgin WB, Graf H (1992). Three-dimensional force measurements on mandibular implants supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 7:185-194.
- Miles TS, Madigan ML (1983). Programming of antagonist muscle stiffness during masticatory muscle unloading in man. *Arch Oral Biol* 28:947-951.
- Morneburg T, Proeschel P (2002). Measurement of masticatory forces and implant loads. A methodological and clinical study. *Int J Prosthodont* 15:20-27.

- Ottenhoff FA, van der Bilt A, van der Glas HW, Bosman F (1992). Peripherally induced and anticipating elevator muscle activity during simulated chewing in humans. *J Neurophysiol* 67:75-83.
- Ottenhoff FA, Van der Bilt A, Van der Glas HW, Bosman F, Abbink JH (1996). The relationship between jaw elevator muscle surface electromyogram and simulated food resistance during dynamic condition in humans. *J Oral Rehabil* 23:270-279.
- Proeschel P, Raum J (2001). Preconditions for estimation of masticatory forces from dynamic electromyograms and isometric bite-force/activity relations of elevator muscles. *Int J Prosthodont* 14:563-569.
- Proeschel P, Ohkawa S, Hardtmann G, Ott RW (1994). Zur Möglichkeit der Kaukraftabschätzung aus dem Elektromyogramm der Elevatoren. *Dtsch Zahnärztl Z* 49:37-40.
- Pruim GJ, Ten Bosch JJ, De Jongh HJ (1978). Jaw muscle EMG-activity and static loading of the mandible. *J Biomechan* 11:389-395.
- Schindler HJ, Stengel E, Spieß WEL (1998). Elektromyographische Aktivität, Kraftentwicklung und Kinematik beim Kauen fester Nahrungstexturen. *Dtsch Zahnärztl Z* 53:551-556.
- Slagter AP, Bosman F, van der Glas HW, van der Bilt A (1993). Human jaw-elevator muscle activity and food comminution in the dentate and edentulous state. *Arch Oral Biol* 38:195-205.
- Tate GS, Throckmorton GS, Ellis E 3rd, Sinn DP, Blackwood DJ (1994). Estimated masticatory forces in patients before orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 52:130-136.
- Trainor PG, McLachlan KR, McCall WD (1995). Modelling of forces in the human masticatory system with optimization of the angulations of the joint loads. *J Biomechan* 28:829-843.
- Van Eijden TM, Brugman P, Weijs WA, Oosting J (1990). Coactivation of jaw muscles: recruitment order and level as a function of bite force direction and magnitude. *J Biomechan* 23:475-485.

1/1

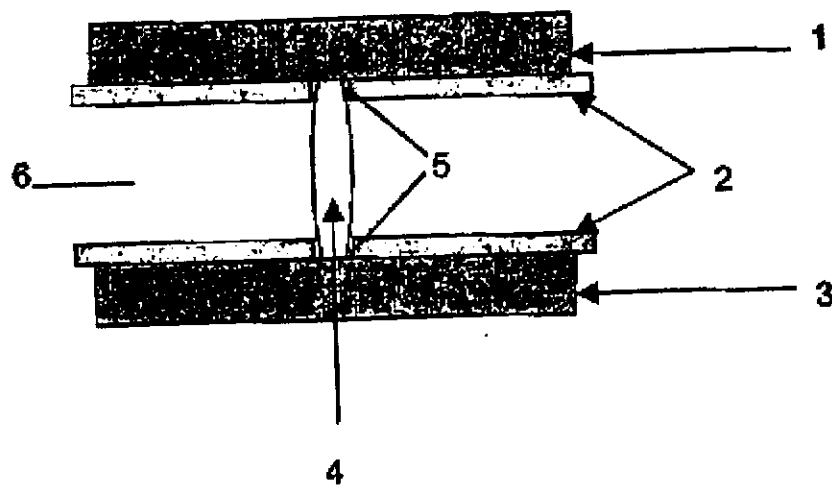


FIGURA 1

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración,
5 a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente una dureza de 500 N o más.
- 10 2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropelets, gránulos, esferoides, perlas o peléís, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados
15 en cápsulas.
4. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, polietileno, polipropileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los
20 mismos, preferiblemente óxido de polietileno.
5. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el óxido de polietileno (C) tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
6. Forma de administración según la reivindicación 5, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
- 25 7. Forma de administración según la reivindicación 6, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque

10. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de 500 N o más.
- 5 11. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque el principio (A) activo es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
12. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
- 10 (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- 15 (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- (f) al menos una sustancia amarga.
13. Forma de administración según la reivindicación 12, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
- 20 14. Forma de administración según la reivindicación 12 ó 13, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más constituyentes de al menos una droga con sustancias picantes.
- 25 15. Forma de administración según la reivindicación 14, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*,

16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 ó 15, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes está presente como un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.
- 5 17. Forma de administración según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, 10 esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo 15 que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Médium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), 20 alginato sódico (Frimulsion ALG (E401) ®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma 25 xantan (Xantural 180®).
19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende

preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

- 5 21. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en uno o más constituyentes de *Radix Ipecacuanhae* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
- 10 22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
- 15 23. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 22, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol y las mezclas de las mismas, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
- 20 24. Forma de administración según una de las reivindicaciones 12 a 23, caracterizada porque el principio activo o principios (A) activos está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo o los principios activos (A) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y que, cuando la forma de administración se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
- 25 25. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizada porque contiene al menos un principio activo al menos parcialmente en forma de liberación controlada.
26. Forma de administración según la reivindicación 25, caracterizada porque cada uno de los

liberación controlada.

28. Procedimiento para la preparación de una forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizado porque

z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),

y) se calientan la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden mediante la aplicación de fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,

x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o

w) el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado se moldea en la forma de administración,

realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte.

29. Procedimiento según la reivindicación 28, caracterizado porque el mezclado de los componentes según z) tiene lugar ya en la extrusora a atmósfera de gas inerte.

30. Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, caracterizado porque las mezclas según z) se extruden conjuntamente o por separado.

31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 30, caracterizado porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una tobera con al menos un orificio.

32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 31, caracterizado porque el extrudido se separa en unidades mediante golpeo.

33. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido tiene forma de barra y, con ayuda de rodillos de calandria de movimiento inverso, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, y se moldea y se separa en unidades.

34. Procedimiento según una de las reivindicaciones 28 a 32, caracterizado porque el extrudido

36. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 27, que se puede obtener según una de las reivindicaciones 28 a 35.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una forma de administración termoconformada mediante extrusión, a prueba de abuso que contiene, además de uno o más principios activos susceptibles de
5 abuso, así como opcionalmente sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero sintético o natural con una dureza de al menos 500 N y un procedimiento para la preparación de la misma.



US 20030064099A1

D3
2/21(19) **United States**(12) **Patent Application Publication** (10) **Pub. No.: US 2003/0064099 A1**
Oshlack et al. (43) **Pub. Date: Apr. 3, 2003**(54) **PHARMACEUTICAL FORMULATION
CONTAINING BITTERING AGENT****Related U.S. Application Data**(60) Provisional application No. 60/310,514, filed on Aug.
6, 2001.(76) Inventors: **Benjamin Oshlack**, New York, NY
(US); **Robert Colucci**, Newtown, CT
(US); **Curtis Wright**, Norwalk, CT
(US); **Christopher Breder**, Greenwich,
CT (US)**Publication Classification**(51) **Int. Cl.** **A61K 35/78**; A61K 9/20;
A61K 9/14
(52) **U.S. Cl.** **424/465**; 424/747; 424/735;
424/742; 424/736; 424/769;
424/776

Correspondence Address:

DAVIDSON, DAVIDSON & KAPPEL, LLC
485 SEVENTH AVENUE, 14TH FLOOR
NEW YORK, NY 10018 (US)(57) **ABSTRACT**Disclosed in certain embodiments is an oral dosage form
comprising a therapeutically effective amount of a drug
susceptible to abuse; and an effective amount of a bittering
agent to impart a bitter taste to an abuser upon administra-
tion of said dosage form after tampering.(21) Appl. No.: **10/213,920**(22) Filed: **Aug. 6, 2002**

PHARMACEUTICAL FORMULATION CONTAINING BITTERING AGENT

[0001] This application claims the benefit of U.S. Provisional Serial No. 60/310,514, filed Aug. 6, 2001, hereby incorporated by reference in its entirety.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Opioid analgesics are sometimes the subject of abuse. Typically, a particular dose of an opioid analgesic is more potent when administered parenterally as compared to the same dose administered orally. Therefore, one popular mode of abuse of oral opioid formulations involves the extraction of the opioid from the dosage form, and the subsequent injection of the opioid (using any "suitable" vehicle for injection) in order to achieve a "high." Also, some formulations can be tampered with in order to provide the opioid agonist contained therein better available for illicit use. **For example, a controlled release opioid agonist formulation can be crushed in order to provide the opioid contained therein available for immediate release upon oral or nasal administration. An opioid formulation can also be abusable by administration of more than the prescribed dose of the drug.**

[0003] Opioid antagonists have been combined with certain opioid agonists in order to deter the parenteral abuse of opioid agonists. In the prior art, the combination of immediate release pentazocine and naloxone has been utilized in tablets available in the United States, commercially available as Talwin®Nx from Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx contains immediate release pentazocine hydrochloride equivalent to 50 mg base and naloxone hydrochloride equivalent to 0.5 mg base. A fixed combination therapy comprising tilidine (50 mg) and naloxone (4 mg) has been available in Germany for the management of pain since 1978 (Valoron®N, Goedecke). A fixed combination of buprenorphine and naloxone was introduced in 1991 in New Zealand (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) for the treatment of pain.

[0004] Purdue Pharma L.P. currently markets sustained-release oxycodone in dosage forms containing 10, 20, 40, and 80 mg oxycodone hydrochloride under the tradename OxyContin.

[0005] U.S. Pat. Nos. 5,266,331; 5,508,042; 5,549,912 and 5,656,295 disclose sustained release oxycodone formulations.

[0006] U.S. Pat. Nos. 4,769,372 and 4,785,000 to Kreek describe methods of treating patients suffering from chronic pain or chronic cough without provoking intestinal dysmotility by administering 1 to 2 dosage units comprising from about 1.5 to about 100 mg of opioid analgesic or antitussive and from about 1 to about 18 mg of an opioid antagonist having little to no systemic antagonist activity when administered orally, from 1 to 5 times daily.

[0007] U.S. Pat. No. 6,228,863 to Palermo et al. describes compositions and methods of preventing abuse of opioid dosage forms.

[0008] WO 99 32119 to Kaiko et al. describes compositions and methods of preventing abuse of opioid dosage forms.

[0009] U.S. Pat. No. 5,472,943 to Crain et al. describes methods of enhancing the analgesic potency of bimodally acting opioid agonists by administering the agonist with an opioid antagonist.

[0010] U.S. Pat. No. 3,980,766 to Shaw et al., is related to drugs which are suitable for therapy in the treatment of narcotic drug addiction by oral use, e.g., methadone, formulated to prevent injection abuse through concentration of the active component in aqueous solution by incorporating in a solid dosage or tablet form of such drug an ingestible solid having thickening properties which cause rapid increase in viscosity upon concentration of an aqueous solution thereof.

[0011] However, there still exists a need for a safe and effective treatment of pain with opioid analgesic dosage forms which are less subject to abuse than current therapies.

[0012] All documents cited herein, including the foregoing, are incorporated by reference in their entireties for all purposes.

OBJECTS AND SUMMARY OF THE INVENTION

[0013] It is an object of certain embodiments of the invention to provide an oral dosage form of an opioid analgesic which is subject to less parenteral abuse than other dosage forms.

[0014] It is an object of certain embodiments of the invention to provide an oral dosage form of an opioid analgesic which is subject to less intranasal abuse than other dosage forms.

[0015] It is an object of certain embodiments of the invention to provide an oral dosage form of an opioid analgesic which is subject to less oral abuse than other dosage forms.

[0016] It is a further object of certain embodiments of the invention to provide an oral dosage form of an opioid analgesic which is subject to less diversion than other dosage forms.

[0017] It is a further object of certain embodiments of the invention to provide a method of treating pain in human patients with an oral dosage form of an **opioid analgesic** while reducing the abuse potential of the dosage form.

[0018] It is a further object of certain embodiments of the invention to provide a method of manufacturing an oral dosage form of an opioid analgesic such that it has less abuse potential.

[0019] These objects and others are achieved by the present invention, which is directed in part to an oral dosage form comprising an opioid analgesic; and at least one aversive agent for reducing the abuse of the opioid analgesic.

[0020] In certain embodiments of the present invention, the oral dosage forms of the present invention comprising an opioid analgesic; and an **aversive agent or agents as a component(s) of the dosage form helps to prevent injection, inhalation, and/or oral abuse by decreasing the "attractiveness" of the dosage form to a potential abuser.**

[0021] In certain embodiments of the present invention, the dosage form comprises an aversive agent such as a bittering agent to discourage an abuser from tampering with the dosage form and thereafter inhaling or swallowing the tampered dosage form. Preferably, the bittering agent is released when the dosage form is tampered with and provides an unpleasant taste to the abuser upon inhalation and/or swallowing of the tampered dosage form.

[0022] In certain embodiments of the present invention, the dosage form comprises an aversive agent such as an irritant to discourage an abuser from tampering with the dosage form and thereafter inhaling, injecting, or swallowing the tampered dosage form. Preferably, the irritant is released when the dosage form is tampered with and provides a burning or irritating effect to the abuser upon inhalation, injection, and/or swallowing of the tampered dosage form.

[0023] In certain embodiments of the present invention, the dosage form comprises an aversive agent such as a gelling agent to discourage an abuser from tampering with the dosage form and thereafter inhaling, injecting, and/or swallowing the tampered dosage form. Preferably, the gelling agent is released when the dosage form is tampered with and provides a gel-like quality to the tampered dosage form which slows the absorption of the opioid analgesic such that an abuser is less likely to obtain a rapid "high". In certain preferred embodiments, when the dosage form is tampered with and exposed to a small amount (e.g., less than about 10 ml) of an aqueous liquid (e.g., water), the dosage form will be unsuitable for injection and/or inhalation. Upon the addition of the aqueous liquid, the tampered dosage form preferably becomes thick and viscous, rendering it unsuitable for injection. The term "unsuitable for injection" is defined for purposes of the present invention to mean that one would have substantial difficulty injecting the dosage form (e.g., due to pain upon administration or difficulty pushing the dosage form through a syringe) due to the viscosity imparted on the dosage form, thereby reducing the potential for abuse of the opioid analgesic in the dosage form. In certain embodiments, the gelling agent is present in such an amount in the dosage form that attempts at evaporation (by the application of heat) to an aqueous mixture of the dosage form in an effort to produce a higher concentration of the therapeutic agent, produces a highly viscous substance unsuitable for injection.

[0024] When nasally inhaling the tampered dosage form, the gelling agent can become gel like upon administration to the nasal passages due to the moisture of the mucous membranes. This also makes such formulations aversive to nasal administration, as the gel will stick to the nasal passage and minimize absorption of the abusable substance. In certain embodiments of the present invention, the dosage form comprises a combination of any or all of the aforementioned aversive agents (e.g., a bittering agent, an irritant, and/or a gelling agent) to discourage an abuser from tampering with the dosage form and thereafter inhaling, injecting, and/or swallowing the tampered dosage form.

[0025] Embodiments specifically contemplated include bittering agent; gelling agent; irritant; bittering agent and gelling agent; bittering agent and irritant; gelling agent and irritant; and bittering agent and gelling agent and irritant.

[0026] In certain preferred embodiments, the dosage forms are controlled release oral dosage forms comprising a

therapeutically effective amount of an opioid analgesic with one or more of the aversive agents described above such that the dosage form provides effective pain relief for at least about 12 hours, or at least about 24 hours when orally administered to a human patient.

[0027] In certain embodiments of the present invention the aversive agent present in the dosage form is present in a substantially non-releasable form (i.e., "sequestered") when the dosage form is administered intact as directed. Preferably, because the aversive agent is present in the dosage form in a substantially non-releasable form, it is not substantially released in the gastrointestinal tract when the dosage form is orally administered intact.

[0028] In other embodiments, the aversive agent may not be "sequestered" as disclosed above wherein the aversive agent is not released or minimally released from an intact dosage form, but may have a modified or sustained release so as not to dump the aversive agent in a particular section of the gastrointestinal tract, e.g. the stomach, where it may cause an unwanted effect such as excessive irritation. The aversive agent can be combined with an enteric carrier to delay its release or combined with a carrier to provide a sustained release of the aversive agent. However, it is contemplated in the present invention that the aversive agent will preferably not have any significant side effect (e.g., gastrointestinal side effect) even if all of the aversive agent is immediately released upon oral administration of an intact dosage form as directed.

[0029] The aversive agent(s) can also be in the dosage form in releasable form and non-releasable form in any combination. For example, a dosage form can have a bittering agent, irritant, gel or combination thereof in releasable form and non-releasable form as disclosed in U.S. Application entitled "Pharmaceutical Formulations Containing Opioid Agonist, Releasable Antagonist, and Sequestered Antagonist" filed Aug. 6, 2002, the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

[0030] The term "aversive agent" is defined for purposes of the present invention to mean a bittering agent, an irritant, a gelling agent, or combinations thereof.

[0031] The term "tampered dosage form" is defined for purposes of the present invention to mean that the dosage form has been manipulated by mechanical, thermal, and/or chemical means which changes the physical properties of the dosage form, e.g., to liberate the opioid agonist for immediate release if it is in sustained release form, or to make the opioid agonist available for inappropriate use such as administration by an alternate route, e.g., parenterally. The tampering can be, e.g., by means of crushing, shearing, grinding, chewing, dissolution in a solvent, heating, (e.g., greater than about 45° C.), or any combination thereof.

[0032] The term "substantially non-releasable form" for purposes of the present invention refers to an aversive agent that is not released or substantially not released at one hour after the intact dosage form containing an opioid agonist and at least one aversive agent is orally administered (i.e., without having been tampered with). The aversive agent in a substantially non-releasable form may be prepared in accordance with the teachings of U.S. application Ser. No. 09/781,081, entitled "Tamper Resistant Oral Opioid Agonist Formulations" filed Feb. 8, 2001, the disclosure of which is

hereby incorporated by reference in its entirety, which describes a dosage form comprising an opioid antagonist in a substantially non-releasable form. For purposes of the present invention, the amount released after oral administration of the intact dosage form may be measured in-vitro via the dissolution at 1 hour of the dosage form in 900 ml of Simulated Gastric Fluid using a USP Type II (paddle) apparatus at 75 rpm at 37° C. Such a dosage form is also referred to as comprising a "sequestered aversive agent" depending on the agent or agents which are not released or substantially not released. In certain preferred embodiments of the invention, the substantially non-releasable form of the aversive agent is resistant to laxatives (e.g., mineral oil) used to manage delayed colonic transit and resistant to achlorhydric states. Preferably, the aversive agent is not released or not substantially released 4, 8, 12 and/or 24 hours after oral administration.

[0033] The phrase "analgesic effectiveness" is defined for purposes of the present invention as a satisfactory reduction in or elimination of pain, along with a tolerable level of side effects, as determined by the human patient.

[0034] The term "sustained release" is defined for purposes of the present invention as the release of the opioid analgesic from the oral dosage form at such a rate that blood (e.g., plasma) concentrations (levels) are maintained within the therapeutic range but below toxic levels over an extended period of time, e.g., from about 12 to about 24 hours as compared to an immediate release product. Preferably the sustained release is sufficient to provide a twice-a-day or a once-a-day formulation.

[0035] The term "particles" of aversive agent, as used herein, refers to granules, spheroids, beads or pellets comprising the aversive agent. In certain preferred embodiments, the aversive agent particles are about 0.2 to about 2 mm in diameter, more preferably about 0.5 to about 2 mm in diameter.

[0036] The term "parenterally" as used herein includes subcutaneous injections, intravenous injections, intramuscular injections, intrasternal injections, infusion techniques, or other methods of injection known in the art.

[0037] The term "inhaled" as used herein includes transmucosal, trans-bronchial, and trans-nasal abuse.

[0038] The term "bittering agent" as used herein includes a compound used to impart a bitter taste, bitter flavor, etc., to an abuser administering a tampered dosage form of the present invention.

[0039] The term "irritant" as used herein includes a compound used to impart an irritating or burning sensation to an abuser administering a tampered dosage form of the present invention.

[0040] The term "gelling agent" as used herein includes a compound or composition used to impart gel-like or thickening quality to a tampered dosage form upon the addition of moisture or liquid.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0041] The aversive agents of the present invention are preferably for use in connection with oral dosage forms including opioid analgesics, which provide valuable anal-

gesia but which may be abused. This is particularly true for controlled release opioid analgesic products which have a large dose of opioid analgesic intended to be released over a period of time in each dosage unit. Drug abusers typically may take a controlled-release product and crush, shear, grind, chew, dissolve and/or heat, extract or otherwise damage the product so that the full contents of the dosage form become available for immediate absorption by injection, inhalation, and/or oral consumption.

[0042] In certain embodiments, the present invention comprises a method for preventing or deterring the abuse of opioid analgesics by the inclusion of at least one aversive agent in the dosage form with the opioid analgesic.

[0043] In certain alternative embodiments, the present invention comprises a method for preventing or deterring the abuse of drugs other than opioid analgesics which may also be the subject of abuse, by including at least one of the aversive agents described herein in a dosage form comprising the drug other than an opioid analgesic which is the subject of abuse.

[0044] In certain embodiments of the present invention wherein the dosage form includes an aversive agent comprising a bittering agent, various bittering agents can be employed including, for example and without limitation, natural, artificial and synthetic flavor oils and flavoring aromatics and/or oils, oleoresins and extracts derived from plants, leaves, flowers, fruits, and so forth, and combinations thereof. Nonlimiting representative flavor oils include spearmint oil, peppermint oil, eucalyptus oil, oil of nutmeg, allspice, mace, oil of bitter almonds, menthol and the like. Useful bittering agents can be artificial, natural and synthetic fruit flavors such as citrus oils including lemon, orange, lime, grapefruit, and fruit essences and so forth. Additional bittering agents include sucrose derivatives (e.g., sucrose octaacetate), chlorosucrose derivatives, quinine sulphate, and the like. The preferred bittering agent for use in the present invention is Denatonium Benzoate NF-Anhydrous, sold under the name Bitrex™ (Macfarlan Smith Limited, Edinburgh, UK).

[0045] With the inclusion of a bittering agent in the formulation, the intake of the tampered dosage form produces a bitter taste upon inhalation or oral administration which in certain embodiments spoils or hinders the pleasure of obtaining a high from the tampered dosage form, and preferably prevents the abuse of the dosage form.

[0046] A bittering agent may be added to the formulation in an amount of less than about 50% by weight preferably less than about 10% by weight, most preferably less than about 5% by weight of the dosage form, and most preferably in an amount ranging from about 0.1 to 1.0 percent by weight of the dosage form, depending on the particular bittering agent(s) used. A dosage form including a bittering agent preferably discourages improper usage of the tampered dosage form by imparting a disagreeable taste or flavor to the tampered dosage form.

[0047] In certain embodiments of the present invention wherein the dosage form includes an aversive agent comprising an irritant, various irritants can be employed including, for example and without limitation capsaicin, a capsaicin analog with similar type properties as capsaicin, and the like. Some capsaicin analogues or derivatives include for

example and without limitation, resiniferatoxin, tinyatoxin, heptanoylisobutylamide, heptanoyl guaiacylamide, other isobutylamides or guaiacylamides, dihydrocapsaicin, homovanillyl octylester, nonanoyl vanillylamide, or other compounds of the class known as vanilloids. Resiniferatoxin is described, for example, in U.S. Pat. No. 5,290,816 (Blumberg), issued Mar. 1, 1994. U.S. Pat. No. 4,812,446 (Brand), issued Mar. 14, 1989, describes capsaicin analogs and methods for their preparation. Further, U.S. Pat. No. 4,424,205 (LalHann et al.), issued Jan. 3, 1984, cite Newman, "Natural and Synthetic Pepper-Flavored Substances" published in 1954 as listing pungency of capsaicin-like analogs. Ton et al., *British Journal of Pharmacology*, 10, pp. 175-182 (1955) discuss pharmacological actions of capsaicin and its analogs.

[0048] With the inclusion of an irritant (e.g., capsaicin) in the dosage form, when the dosage form is tampered with, the capsaicin imparts a burning or discomforting quality to the abuser to preferably discourage the inhalation, injection, or oral administration of the tampered dosage form, and preferably to prevent the abuse of the dosage form. Suitable capsaicin compositions include capsaicin (trans 8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide) or analogues thereof in a concentration between about 0.00125% and 50% by weight, preferably between about 1 and about 7.5% by weight, and most preferably, between about 1 and about 5% by weight of the dosage form.

[0049] In certain embodiments of the present invention wherein the dosage form includes **an aversive agent comprising a gelling agent**, various gelling agents can be employed including, for example and without limitation, sugars or sugar derived alcohols, such as mannitol, sorbitol, and the like, starch and starch derivatives, cellulose derivatives, such as microcrystalline cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methylcellulose, ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, and **hydroxypropyl methylcellulose**, attapulgit, bentonites, dextrans, alginates, carrageenan, gum tragacanth, gum acacia, guar gum, xanthan gum, pectin, gelatin, kaolin, lecithin, magnesium aluminum silicate, the carbomers and carbopols, polyvinylpyrrolidone, **polyethylene glycol**, **polyethylene oxide**, polyvinyl alcohol, silicon dioxide, surfactants, mixed surfactant/wetting agent systems, emulsifiers, other polymeric materials, and mixtures thereof, etc. In certain preferred embodiments, the gelling agent is xanthan gum. In other preferred embodiments, the gelling agent of the present invention is pectin. The pectin or pectic substances useful for this invention include not only purified or isolated pectates but also crude natural pectin sources, such as apple, citrus or sugar beet residues which have been subjected, when necessary, to esterification or de-esterification, e.g., by alkali or enzymes. Preferably, the pectins used in this invention are derived from citrus fruits such as lime, lemon, grapefruit, and orange.

[0050] With the inclusion of a gelling agent in the dosage form, when the dosage form is tampered with, the gelling agent preferably imparts a gel-like quality to the tampered dosage form which preferably spoils or hinders the pleasure of obtaining a rapid high from the tampered dosage form due to the gel like consistency in contact with the mucous membrane, and in certain embodiments, prevents the abuse of the dosage form by minimizing absorption, e.g. in the nasal passages. A gelling agent may be added to the formu-

lation in a ratio of gelling agent to opioid agonist of from about 1:40 to about 40:1 by weight, preferably from about 1:1 to about 30:1 by weight, and more preferably from about 2:1 to about 10:1 by weight of the opioid agonist. In certain alternative embodiments, the gelling agent may be present in a ratio to the opioid agonist of from about 1:15 to about 15:1, preferably in a ratio of from about 1:8 to about 8:1, and more preferably from about 1:3 to about 3:1 by weight of the opioid agonist.

[0051] In certain other embodiments, the dosage form forms a viscous gel after the dosage form is tampered with, dissolved in an aqueous liquid (from about 0.5 to about 10 ml and preferably from 1 to about 5 ml), causing the resulting mixture to have a viscosity of at least about 10 cP. Most preferably, the resulting mixture will have a viscosity of at least about 60 cP.

[0052] In certain other embodiments, the dosage form forms a viscous gel after the dosage form is tampered with, dissolved in an aqueous liquid (from about 0.5 to about 10 ml and preferably from 1 to about 5 ml) and then heated (e.g., greater than about 45° C.), causing the resulting mixture to have a viscosity of at least about 10 cP. Most preferably, the resulting mixture will have a viscosity of at least about 60 cP.

[0053] In certain embodiments, the dosage form may include one or more of the aforementioned aversive agents. For safety reasons, the amount of the bittering agent, irritant, or gelling agent in a formulation of the present invention should not be toxic to humans.

[0054] In certain embodiments, the aversive agent included in the dosage form may be in a substantially non-releasable form. Where the aversive agent is in a substantially non-releasable form, the substantially non-releasable form of the aversive agent comprises an aversive agent that is formulated with one or more pharmaceutically acceptable hydrophobic materials, such that the aversive agent is not released or substantially not released during its transit through the gastrointestinal tract when administered orally as intended, without having been tampered with.

[0055] In certain embodiments of the present invention, the substantially non-releasable form of the aversive agent is vulnerable to mechanical, thermal and/or chemical tampering, e.g., tampering by means of crushing, shearing, grinding, chewing and or dissolution in a solvent in combination with heating (e.g., greater than about 45° C.) of the oral dosage form. When the dosage form is tampered with, the integrity of the substantially non-releasable form of the aversive agent will be compromised, and the aversive agent will be made available to be released. In certain embodiments, when the dosage form is chewed, crushed or dissolved and heated in a solvent, the release of the aversive agent hinders, deters or prevents the administration of the tampered dosage form orally, intranasally, parenterally and/or sublingually.

[0056] The opioid agonists useful in the present invention include, but are not limited to, alfentanil, allylprodine, alphaprodine, anileridine, benzylmorphine, bezitramide, buprenorphine, butorphanol, clonitazene, codeine, desomorphine, dextromoramide, dezocine, diampromide, diamorphine, dihydrocodeine, dihydromorphine, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambutene, dioxaphetyl butyrate,

dipipanone, eptazocine, etioheptazine, ethylmethylthiambutene, ethylmorphine, etonitazene, etorphine, dihydroetorphine, fentanyl and derivatives, heroin, hydrocodone, hydromorphone, hydroxypethidine, isomethadone, ketobemidone, levorphanol, levophenacymorphan, lofentanil, meperidine, meptazinol, metazocine, methadone, metopon, morphine, myrophine, narceine, nicomorphine, norlevorphanol, normethadone, nalorphine, nalbuphene, normorphine, norpipanone, opium, oxycodone, oxymorphone, papaveretum, pentazocine, phenadoxone, phenomorphan, phenazocine, phenoperidine, piminodine, piritramide, propheptazine, promedol, properidine, propoxyphene, sufentanil, tilidine, tramadol, mixtures of any of the foregoing, salts of any of the foregoing, and the like. In certain embodiments, the amount of the opioid agonist in the claimed opioid composition may be about 75 ng to about 750 mg.

[0057] In certain preferred embodiments, the opioid agonist is selected from the group consisting of hydrocodone, morphine, hydromorphone, oxycodone, codeine, levorphanol, meperidine, methadone, oxymorphone, buprenorphine, fentanyl and derivatives thereof, dipipanone, heroin, tramadol, etorphine, dihydroetorphine, butorphanol, levorphanol, or salts thereof or mixtures thereof. In certain preferred embodiments, the opioid agonist is oxycodone or hydrocodone.

[0058] In embodiments in which the opioid analgesic comprises hydrocodone, dosage forms may include analgesic doses from about 2 mg to about 50 mg of hydrocodone bitartrate. In embodiments in which the opioid analgesic comprises hydromorphone the dosage form may include from about 2 mg to about 64 mg hydromorphone hydrochloride. In embodiments in which the opioid analgesic comprises morphine, the dosage form may include from about 2.5 mg to about 800 mg morphine sulfate, by weight. In embodiments in which the opioid analgesic comprises oxycodone, the dosage form may include from about 2.5 mg to about 320 mg oxycodone hydrochloride. The dosage form may contain more than one opioid analgesic to provide a therapeutic effect. Alternatively, the dosage form may contain molar equivalent amounts of other salts of the opioids useful in the present invention.

[0059] Hydrocodone is a semisynthetic narcotic analgesic and antitussive with multiple central nervous system and gastrointestinal actions. Chemically, hydrocodone is 4,5-epoxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one, and is also known as dihydrocodeinone. Like other opioids, hydrocodone may be habit forming and may produce drug dependence of the morphine type. In excess doses hydrocodone, like other opium derivatives, will depress respiration.

[0060] Oral hydrocodone is also available in Europe (Belgium, Germany, Greece, Italy, Luxembourg, Norway and Switzerland) as an antitussive agent. A parenteral formulation is also available in Germany as an antitussive agent. For use as an analgesic, hydrocodone bitartrate is commercially available in the United States only as a fixed combination with non-opiate drugs (i.e., ibuprofen, acetaminophen, aspirin, etc.) for relief of moderate or moderately severe pain.

[0061] A common dosage form of hydrocodone is in combination with acetaminophen, and is commercially available, e.g., as Lortab® in the U.S. from UCB Pharma, Inc. as 2.5/500 mg, 5/500 mg, 7.5/500 mg and 10/500 mg hydrocodone-acetaminophen tablets. Tablets are also avail-

able in the ratio of 7.5 mg hydrocodone bitartrate and 650 mg acetaminophen; and 7.5 mg hydrocodone bitartrate and 750 mg acetaminophen. Hydrocodone in combination with aspirin is given in an oral dosage form to adults generally in 1-2 tablets every 4-6 hours as needed to alleviate pain. The tablet form is 5 mg hydrocodone bitartrate and 224 mg aspirin with 32 mg caffeine, or 5 mg hydrocodone bitartrate and 500 mg aspirin. A relatively new formulation comprises hydrocodone bitartrate and ibuprofen. Vicoprofen®, commercially available in the U.S. from Knoll Laboratories, is a tablet containing 7.5 mg hydrocodone bitartrate and 200 mg ibuprofen. The present invention is contemplated to encompass all such formulations, with the inclusion of one or more aversive agents as described herein.

[0062] Oxycodone, chemically known as 4,5-epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorphinan-6-one, is an opioid agonist whose principal therapeutic action is analgesia. Other therapeutic effects of oxycodone include anxiolysis, euphoria and feelings of relaxation. The precise mechanism of its analgesic action is not known, but specific CNS opioid receptors for endogenous compounds with opioid-like activity have been identified throughout the brain and spinal cord and play a role in the analgesic effects of this drug.

[0063] Oxycodone is commercially available in the United States, e.g., as Oxycontin® from Purdue Pharma L.P. as controlled-release tablets for oral administration containing 10 mg, 20 mg, 40 mg or 80 mg oxycodone hydrochloride, and as Oxy1R™, also from Purdue Pharma L.P., as immediate-release capsules containing 5 mg oxycodone hydrochloride. The present invention is contemplated to encompass all such formulations, with the inclusion of one or more aversive agents as described herein.

[0064] Additionally, agents other than opioid analgesics which are subject to abuse may be used in accordance with the present invention in place of the opioid analgesics in the dosage form. Certain agents include, for example and without limitation, tranquilizers, CNS depressants, CNS stimulants, sedative hypnotics and the like. More specifically, barbiturates such as phenobarbital, secobarbital, pentobarbital, butobarbital, talbutal, aprobarbital, mephobarbital, butalbital, pharmaceutically acceptable salts thereof, and the like; benzodiazepines such as diazepam, chlordiazepoxide, alprazolam, triazolam, estazolam, clonazepam, flunitrazepam, pharmaceutically acceptable salts thereof, and the like; stimulants such as gamma-hydroxybutyrate, dextroamphetamine, methylphenidate, sibutramine, methylenedioxymethamphetamine, pharmaceutically acceptable salts thereof, and the like; and other agents such as marinol, meprobamate, carisoprodol, pharmaceutically acceptable salts thereof and the like.

Preparation of Aversive Agent in a Substantially Non-Releasable Form

[0065] In certain embodiments of the present invention, an aversive agent in a substantially non-releasable form may be prepared by combining the aversive agent with one or more of a pharmaceutically acceptable hydrophobic material. For example, aversive agent particles may be coated with coating that substantially prevents the release of the aversive agent, the coating comprising the hydrophobic material(s). Another example would be an aversive agent that is dis-

216

persed in a matrix that renders the aversive agent substantially non-releasable, the matrix comprising the hydrophobic material(s). In certain embodiments, the pharmaceutically acceptable hydrophobic material comprises a cellulose polymer selected from the group consisting of ethylcellulose, cellulose acetate, cellulose propionate (lower, medium or higher molecular weight), cellulose acetate propionate, cellulose acetate butyrate, cellulose acetate phthalate and cellulose triacetate. An example of ethylcellulose is one that has an ethoxy content of 44 to 55%. Ethylcellulose may be used in the form of an alcoholic solution. In certain other embodiments, the hydrophobic material comprises polylactic acid, polyglycolic acid or a co-polymer of the polylactic and polyglycolic acid.

[0066] In certain embodiments, the hydrophobic material may comprise a cellulose polymer selected from the group consisting of cellulose ether, cellulose ester, cellulose ester ether, and cellulose. The cellulosic polymers have a degree of substitution, D.S., on the anhydroglucose unit, from greater than zero and up to 3 inclusive. By degree of substitution is meant the average number of hydroxyl groups present on the anhydroglucose unit comprising the cellulose polymer that are replaced by a substituting group. Representative materials include a polymer selected from the group consisting of cellulose acylate, cellulose diacylate, cellulose triacylate, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, mono, di, and tricellulose alkanylates, mono, di, and tricellulose aroylates, and mono, di, and tricellulose alkenylates. Exemplary polymers include cellulose acetate having a D.S. and an acetyl content up to 21%; cellulose acetate having an acetyl content up to 32 to 39.8%; cellulose acetate having a D.S. of 1 to 2 and an acetyl content of 21 to 35%; cellulose acetate having a D.S. of 2 to 3 and an acetyl content of 35 to 44.8%.

[0067] More specific cellulosic polymers include cellulose propionate having a D.S. of 1.8 and a propyl content of 39.2 to 45 and a hydroxyl content of 2.8 to 5.4%; cellulose acetate butyrate having a D.S. of 1.6, an acetyl content of 13 to 15% and a butyryl content of 34 to 39%; cellulose acetate butyrate having an acetyl content of 2 to 29%, a butyryl content of 17 to 53% and a hydroxyl content of 0.5 to 4.7%; cellulose triacylate having a D.S. of 2.9 to 3 such as cellulose triacetate, cellulose trivalerate, cellulose trilaureate, cellulose tripalmitate, cellulose trisuccinate, and cellulose trioctanoate; cellulose diacylates having a D.S. of 2.2 to 2.6 such as cellulose disuccinate, cellulose dipalmitate, cellulose dioctanoate, cellulose dipentanoate, and coesters of cellulose such as cellulose acetate butyrate, cellulose acetate octanoate butyrate and cellulose acetate propionate.

[0068] Additional cellulose polymers useful for preparing an aversive agent in a substantially non-releasable form include acetaldehyde dimethyl cellulose acetate, cellulose acetate ethylcarbamate, cellulose acetate methylcarbamate, and cellulose acetate dimethylaminoethyl cellulose acetate.

[0069] Acrylic polymers useful for preparation of the aversive agent in a substantially non-releasable form include, but are not limited to, acrylic resins comprising copolymers synthesized from acrylic and methacrylic acid esters (e.g., the copolymer of acrylic acid lower alkyl ester and methacrylic acid lower alkyl ester) containing about 0.02 to 0.03 mole of a tri (lower alkyl) ammonium group per mole of the acrylic and methacrylic monomers used. An

example of a suitable acrylic resin is a polymer manufactured by Rohm Pharma GmbH and sold under the Eudragit® RS trademark. Eudragit RS30D is preferred. Eudragit® RS is a water insoluble copolymer of ethyl acrylate (EA), methyl methacrylate (MM) and trimethylammoniummethyl methacrylate chloride (TAM) in which the molar ratio of TAM to the remaining components (EA and MM) is 1:40. Acrylic resins such as Eudragit® RS may be used in the form of an aqueous suspension.

[0070] In certain embodiments of the invention, the acrylic polymer may be selected from the group consisting of acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxymethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamide copolymer, poly(methyl methacrylate), polymethacrylate, poly(methyl methacrylate) copolymer, polyacrylamide, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers.

[0071] When the aversive agent in a substantially non-releasable form comprises aversive agent particles coated with a coating that renders the aversive agent substantially non-releasable, and when a cellulose polymer or an acrylic polymer is used for preparation of the coating composition, suitable plasticizers, e.g., acetyl triethyl citrate and/or acetyl tributyl citrate may also be admixed with the polymer. The coating may also contain additives such as coloring agents, talc and/or magnesium stearate, which are well known in the coating art.

[0072] The coating composition may be applied onto the aversive agent particles by spraying it onto the particles using any suitable spray equipment known in the art. For example, a Wuster fluidized-bed system may be used in which an air jet, injected from underneath, fluidizes the coated material and effects drying while the insoluble polymer coating is sprayed on. The thickness of the coating will depend on the characteristics of the particular coating composition being used. However, it is well within the ability of one skilled in the art to determine by routine experimentation the optimum thickness of a particular coating required for a particular dosage form of the present invention.

[0073] The pharmaceutically acceptable hydrophobic material useful for preparing an aversive agent in a substantially non-releasable form includes a biodegradable polymer comprising a poly(lactic glycolic acid) ("PLGA"), a polylactide, a polyglycolide, a polyanhydride, a polyorthoester, polycaprolactones, polyphosphazenes, polysaccharides, proteinaceous polymers, polyesters, polydioxanone, polygluconate, polylactic acid-polyethylene oxide copolymers, poly(hydroxybutyrate), polyphosphoester or mixtures or blends of any of these.

[0074] In certain embodiments, biodegradable polymer comprises a poly(lactic glycolic acid), a copolymer of lactic and glycolic acid, having molecular weight of about 2,000 to about 500,000 daltons. The ratio of lactic acid to glycolic acid is from about 100:0 to about 25:75, with the ratio of lactic acid to glycolic acid of 65:35 being preferred.

[0075] Poly(lactic glycolic acid) may be prepared by the procedure set forth in U.S. Pat. No. 4,293,539 (Ludwig et al.), the disclosure of which is hereby incorporated by reference in its entirety. In brief, Ludwig prepares the

copolymer by condensation of lactic acid and glycolic acid in the presence of a readily removable polymerization catalyst (e.g., a strong acid ion-exchange resin such as Dowex HCR-W2-H). The amount of catalyst is not critical to the polymerization, but typically is from about 0.01 to about 20 parts by weight relative to the total weight of combined lactic acid and glycolic acid. The polymerization reaction may be conducted without solvents at a temperature from about 100° C. to about 250° C. for about 48 to about 96 hours, preferably under a reduced pressure to facilitate removal of water and by-products. Poly(lactic/glycolic acid) is then recovered by filtering the molten reaction mixture in an organic solvent such as dichloromethane or acetone and then filtering to remove the catalyst.

[0076] Once the aversive agent in a substantially non-releasable form is prepared, it may be combined with an opioid agonist, along with conventional excipients known in the art, to prepare the oral dosage form of the present invention. It is contemplated that a bittering agent or capsaicin would be the most likely aversive agent to be included in a sequestered formulation. The polymers and other ingredients above may also be utilized to formulate the aversive agents to slow release or delay release as disclosed above.

[0077] In certain preferred embodiments of the invention, the oral dosage form is a capsule or a tablet. When being formulated as a tablet, the aversive agent and opioid agonist may be combined with one or more inert, non-toxic pharmaceutical excipients which are suitable for the manufacture of tablets. Such excipients include, for example, an inert diluent such as lactose; granulating and disintegrating agents such as cornstarch; binding agents such as starch; and lubricating agents such as magnesium stearate.

[0078] The oral dosage form of the present invention may be formulated to provide immediate release of the opioid agonist contained therein. In other embodiments of the invention, however, the oral dosage form provides sustained-release of the opioid agonist.

[0079] In certain embodiments, the oral dosage forms providing sustained release of the opioid agonist may be prepared by admixing the aversive agent in a substantially non-releasable form with the opioid agonist and desirable pharmaceutical excipients to provide a tablet, and then coating the tablet with a sustained-release tablet coating.

[0080] In certain embodiments of the invention, sustained release opioid agonist tablets may be prepared by admixing the substantially non-releasable form of an aversive agent with an aversive agent in a matrix that provides the tablets with sustained-releasing properties.

Dosage Forms

[0081] The opioid analgesic formulation in combination with one or more aversive agents can be formulated as an immediate release formulation or **controlled release oral formulation in any suitable tablet, coated tablet or multiparticulate formulation known to those skilled in the art.** The controlled release dosage form may include a controlled release material which is incorporated into a matrix along with the opioid analgesic. In addition, the aversive agent may be separate from the matrix, or incorporated into the matrix.

[0082] The controlled release dosage form may optionally comprise particles containing or comprising the opioid anal-

gesic, wherein the particles have diameter from about 0.1 mm to about 2.5 mm, preferably from about 0.5 mm to about 2 mm. Additionally, the aversive agent may be incorporated into these particles, or may be incorporated into a tablet or capsule containing these particles. Preferably, the particles are **film coated with a material that permits release of the opioid analgesic at a controlled rate in an environment of use.** The film coat is chosen so as to achieve, in combination with the other stated properties, a desired in-vitro release rate. The controlled release coating formulations of the present invention should be capable of producing a strong, continuous film that is smooth and elegant, capable of supporting pigments and other coating additives, non-toxic, inert, and tack-free.

[0083] In certain embodiments, the dosage forms of the present invention comprise normal release matrixes containing the opioid analgesic and the aversive agent.

Coated Beads

[0084] In certain embodiments of the present invention a hydrophobic material is used to coat inert pharmaceutical beads such as nu pariel 18/20 beads comprising an opioid analgesic, and a plurality of the resultant solid controlled release beads may thereafter be placed in a gelatin capsule in an amount sufficient to provide an effective controlled release dose when ingested and contacted by an environmental fluid, e.g., gastric fluid or dissolution media. The one or more aversive agents may also be coated onto the beads comprising the opioid analgesic, may be prepared as separate beads and then combined in a dosage form including the controlled release beads comprising an opioid analgesic, or the one or more aversive agents may be mixed in the dosage form with the controlled release beads comprising the opioid analgesic. In preferred embodiments where the opioid analgesic and the aversive agent are mixed in a capsule as different beads, the beads have an exact or similar appearance in order to deter an abuser from manually separating the beads prior to abuse in order to avoid the aversive substance. In tablet dosage forms, the aversive agent is preferably not included as a distinct layer which can be easier to separate from the active agent, although the present invention does encompass these embodiments.

[0085] The controlled release bead formulations of the present invention slowly release the opioid analgesic, e.g., when ingested and exposed to gastric fluids, and then to intestinal fluids. The controlled release profile of the formulations of the invention can be altered, for example, by varying the amount of overcoating with the hydrophobic material, altering the manner in which a plasticizer is added to the hydrophobic material, by varying the amount of plasticizer relative to hydrophobic material, by the inclusion of additional ingredients or excipients, by altering the method of manufacture, etc. The dissolution profile of the ultimate product may also be modified, for example, by increasing or decreasing the thickness of the retardant coating.

[0086] **Spheroids or beads coated with an opioid analgesic are prepared, e.g., by dissolving the opioid analgesic in water and then spraying the solution onto a substrate, for example, nu pariel 18/20 beads, using a Wuster insert.** Thereafter, the one or more aversive agent is optionally added to the beads prior to coating. Optionally, additional

ingredients are also added prior to coating the beads in order to assist the binding of the opioid to the beads. For example, a product which includes **hydroxypropylmethylcellulose**, etc. (e.g., Opadry®, commercially available from Colorcon, Inc.) may be added to the solution and the solution mixed (e.g., for about 1 hour) prior to application of the same onto the beads. The resultant coated substrate, in this example beads, may then be optionally overcoated with a barrier agent, to separate the opioid analgesic from the hydrophobic controlled release coating. **An example of a suitable barrier agent** is one which comprises **hydroxypropylmethylcellulose**. However, any film-former known in the art may be used. It is preferred that the barrier agent does not affect the dissolution rate of the final product.

[0087] The beads may then be overcoated with an aqueous dispersion of the hydrophobic material. The aqueous dispersion of hydrophobic material preferably further includes an effective amount of plasticizer, e.g. triethyl citrate. Pre-formulated aqueous dispersions of ethylcellulose, such as Aquacoat® or Surelease®, may be used. If Surelease® is used, it is not necessary to separately add a plasticizer. Alternatively, pre-formulated aqueous dispersions of **acrylic polymers** such as Eudragit® can be used.

[0088] Plasticized hydrophobic material may be applied onto the substrate comprising the opioid analgesic by spraying using any suitable spray equipment known in the art. In a preferred method, a Wurster fluidized-bed system is used in which an air jet, injected from underneath, fluidizes the core material and effects drying **while the acrylic polymer coating is sprayed on**. A sufficient amount of the hydrophobic material to obtain a predetermined controlled release of said opioid analgesic when the coated substrate is exposed to aqueous solutions, e.g. gastric fluid, is preferably applied, taking into account the physical characteristics of the opioid analgesic, the manner of incorporation of the plasticizer, etc. After coating with the hydrophobic material, a further overcoat of a film-former, such as Opadry®, is optionally applied to the beads. This overcoat is provided, if at all, in order to substantially reduce agglomeration of the beads.

[0089] The release of the opioid analgesic from the controlled release formulation of the present invention can be further influenced, i.e., adjusted to a desired rate, by the addition of one or more release-modifying agents, or by providing one or more passageways through the coating. The ratio of hydrophobic material to water soluble material is determined by, among other factors, the release rate required and the solubility characteristics of the materials selected.

[0090] The release-modifying agents which function as pore-formers may be organic or inorganic, and include materials that can be dissolved, extracted or leached from the coating in the environment of use. The pore-formers may comprise one or more hydrophilic materials such as hydroxypropylmethylcellulose.

[0091] The controlled release coatings of the present invention can also include **erosion-promoting agents** such as starch and gums.

[0092] The controlled release coatings of the present invention can also include materials useful for making microporous lamina in the environment of use, such as polycarbonates comprised of linear polyesters of carbonic acid in which carbonate groups reoccur in the polymer chain.

[0093] The release-modifying agent may also comprise a semi-permeable polymer.

[0094] In certain preferred embodiments, the release-modifying agent is selected from **hydroxypropylmethylcellulose**, lactose, metal stearates, and mixtures of any of the foregoing.

[0095] The controlled release coatings of the present invention may also include an exit means comprising at least one passageway, orifice, or the like. The passageway may be formed by such methods as those disclosed in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; and 4,088,864. The passageway can have any shape such as round, triangular, square, elliptical, irregular, etc.

Matrix Formulations

[0096] In certain embodiments of the present invention, the **sustained release formulation is achieved via a matrix optionally having a controlled release coating as set forth herein**. The present invention may also utilize a sustained release matrix that affords in-vitro dissolution rates of the opioid analgesic within desired ranges and releases the opioid analgesic in a pH-dependent or pH-independent manner.

[0097] A non-limiting list of suitable sustained-release materials which may be included in a sustained-release matrix according to the invention includes hydrophilic and/or hydrophobic materials, such as gums, cellulose ethers, acrylic resins, protein derived materials, **waxes**, shellac, and oils such as hydrogenated castor oil and hydrogenated vegetable oil. However, any pharmaceutically acceptable hydrophobic or hydrophilic sustained-release material which is capable of imparting sustained-release of the opioid analgesic may be used in accordance with the present invention. Preferred sustained-release polymers include **alkylcelluloses** such as ethylcellulose, **acrylic** and methacrylic acid polymers and copolymers; and cellulose ethers, especially hydroxyalkylcelluloses (**especially hydroxypropylmethylcellulose**) and carboxyalkylcelluloses. Preferred acrylic and methacrylic acid polymers and copolymers include methyl methacrylate, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, ethyl acrylate, trimethyl ammonioethyl methacrylate, cyanoethyl methacrylate, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamine copolymer, poly(methylmethacrylate), poly(methacrylic acid) (anhydride), polymethacrylate, polyacrylamide, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers. Certain preferred embodiments utilize mixtures of any of the foregoing sustained-release materials in the matrix of the invention.

[0098] The matrix also may include a binder. In such embodiments, the binder preferably contributes to the sustained-release of the opioid analgesic or pharmaceutically acceptable salt thereof from the sustained-release matrix.

[0099] If an additional hydrophobic binder material is included, it is preferably selected from natural and synthetic waxes, fatty acids, fatty alcohols, and mixtures of the same. **Examples include beeswax, carnauba wax, stearic acid and stearyl alcohol**. This list is not meant to be exclusive. In certain preferred embodiments, a combination of two or more hydrophobic binder materials are included in the matrix formulations.

[0100] Preferred hydrophobic binder materials which may be used in accordance with the present invention include digestible, long chain (C_8 - C_{52} , especially C_{12} - C_{40}), substituted or unsubstituted hydrocarbons, such as fatty acids, fatty alcohols, glyceryl esters of fatty acids, mineral and vegetable oils, natural and synthetic waxes and polyalkylene glycols. Hydrocarbons having a melting point of between 25° and 90° C. are preferred. Of the long-chain hydrocarbon binder materials, fatty (aliphatic) alcohols are preferred in certain embodiments. The oral dosage form may contain up to 80% (by weight) of at least one digestible, long chain hydrocarbon.

[0101] In certain embodiments, the hydrophobic binder material may comprise natural or synthetic waxes, fatty alcohols (such as lauryl, myristyl, stearyl, cetyl or preferably cetostearyl alcohol), fatty acids, including but not limited to fatty acid esters, fatty acid glycerides (mono-, di-, and tri-glycerides), hydrogenated fats, hydrocarbons, normal waxes, stearic acid, stearyl alcohol and hydrophobic and hydrophilic materials having hydrocarbon backbones. Suitable waxes include, for example, beeswax, glycowax, castor wax and carnauba wax. For purposes of the present invention, a wax-like substance is defined as any material which is normally solid at room temperature and has a melting point of from about 30° to about 100° C. In certain preferred embodiments, the dosage form comprises a sustained release matrix comprising an opioid analgesic; one or more aversive agents; and at least one water soluble hydroxyalkyl cellulose, at least one C_{12} - C_{36} , preferably C_{14} - C_{22} , aliphatic alcohol and, optionally, at least one polyalkylene glycol. The hydroxyalkyl cellulose is preferably a hydroxy (C_1 to C_6) alkyl cellulose, such as hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose and, especially, hydroxyethyl cellulose. The amount of the at least one hydroxyalkyl cellulose in the present oral dosage form may be determined, inter alia, by the precise rate of opioid analgesic release required. The aliphatic alcohol may be, for example, lauryl alcohol, myristyl alcohol or stearyl alcohol. In particularly preferred embodiments of the present oral dosage form, however, the at least one aliphatic alcohol is cetyl alcohol or cetostearyl alcohol. The amount of the aliphatic alcohol in the present oral dosage form may be determined, as above, by the precise rate of opioid analgesic release required. It may also depend on whether at least one polyalkylene glycol is present in or absent from the oral dosage form. In the absence of at least one polyalkylene glycol, the oral dosage form preferably contains between about 20% and about 50% (by wt) of the aliphatic alcohol. When a polyalkylene glycol is present in the oral dosage form, then the combined weight of the aliphatic alcohol and the polyalkylene glycol preferably constitutes between about 20% and about 50% (by wt) of the total dosage form.

[0102] In one preferred embodiment, the ratio of, e.g., the at least one hydroxyalkyl cellulose or acrylic resin to the at least one aliphatic alcohol/polyalkylene glycol determines, to a considerable extent, the release rate of the opioid analgesic from the formulation. In certain embodiments, a ratio of the hydroxyalkyl cellulose to the aliphatic alcohol/polyalkylene glycol of between 1:1 and 1:4 is preferred, with a ratio of between 1:2 and 1:3 being particularly preferred.

[0103] In certain embodiments, the polyalkylene glycol may be, for example, polypropylene glycol, or polyethylene glycol which is preferred. The average molecular weight of

the at least one polyalkylene glycol is preferably between 1,000 and 15,000, especially between 1,500 and 12,000.

[0104] Another suitable sustained-release matrix comprises an alkylcellulose (especially ethylcellulose), a C_{12} to C_{36} aliphatic alcohol and, optionally, a polyalkylene glycol.

~~[0104]~~ In addition to the above ingredients, a sustained-release matrix may also contain suitable quantities of other materials, e.g., diluents, lubricants, binders, granulating aids, and glidants that are conventional in the pharmaceutical art.

[0106] In order to facilitate the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to this invention there is provided, in a further aspect of the present invention, a process for the preparation of a solid, sustained-release oral dosage form according to the present invention comprising incorporating an opioid analgesic in a sustained-release matrix. Incorporation in the matrix may be effected, for example, by:

[0107] (a) forming granules comprising at least one hydrophobic and/or hydrophilic material as set forth above (e.g., a water soluble hydroxyalkyl cellulose) together with the opioid analgesic, and at least one aversive agent;

[0108] (b) mixing the at least one hydrophobic and/or hydrophilic material-containing granules with at least one C_{12} - C_{36} aliphatic alcohol, and

[0109] (c) optionally, compressing and shaping the granules.

[0110] The granules may be formed by any of the procedures well-known to those skilled in the art of pharmaceutical formulation. For example, in one preferred method, the granules may be formed by wet granulating the hydroxyalkyl cellulose, opioid analgesic, and one or more aversive agents with water. In a particularly preferred embodiment of this process, the amount of water added during the wet granulation step is preferably between 1.5 and 5 times, especially between 1.75 and 3.5 times, the dry weight of the opioid analgesic. Optionally, the opioid analgesic and/or the one or more aversive agents are added extragranularly.

[0111] A sustained-release matrix can also be prepared by, e.g., melt-granulation or melt-extrusion techniques. Generally, melt-granulation techniques involve melting a normally solid hydrophobic binder material, e.g., a wax, and incorporating a powdered drug therein. To obtain a sustained release dosage form, it may be necessary to incorporate a hydrophobic sustained-release material, e.g. ethylcellulose or a water-insoluble acrylic polymer, into the molten wax hydrophobic binder material. Examples of sustained-release formulations prepared via melt-granulation techniques are found, e.g., in U.S. Pat. No. 4,861,598.

[0112] The additional hydrophobic binder material may comprise one or more water-insoluble wax-like thermoplastic substances possibly mixed with one or more wax-like thermoplastic substances being less hydrophobic than said one or more water-insoluble wax-like substances. In order to achieve sustained release, the individual wax-like substances in the formulation should be substantially non-degradable and insoluble in gastrointestinal fluids during the initial release phases. Useful water-insoluble wax-like

binder substances may be those with a water-solubility that is lower than about 1:5,000 (w:w).

[0113] The preparation of a suitable melt-extruded matrix according to the present invention may, for example, include the steps of blending the opioid analgesic and at least one aversive agent, together with a sustained release material and preferably a binder material to obtain a homogeneous mixture. The homogeneous mixture is then heated to a temperature sufficient to at least soften the mixture sufficiently to extrude the same. The resulting homogeneous mixture is then extruded, e.g., using a twin-screw extruder, to form strands. The extrudate is preferably cooled and cut into multiparticulates by any means known in the art. The matrix multiparticulates are then divided into unit doses. The extrudate preferably has a diameter of from about 0.1 to about 5 mm and provides sustained release of the opioid analgesic or pharmaceutically acceptable salt thereof for a time period of at least about 12 hours.

[0114] An optional process for preparing the melt extruded formulations of the present invention includes directly metering into an extruder a hydrophobic sustained release material, the opioid analgesic, one or more aversive agents, and an optional binder material; heating the homogenous mixture; extruding the homogenous mixture to thereby form strands; cooling the strands containing the homogeneous mixture; cutting the strands into matrix multiparticulates having a size from about 0.1 mm to about 12 mm; and dividing said particles into unit doses. In this aspect of the invention, a relatively continuous manufacturing procedure is realized.

[0115] Optionally, the one or more aversive agents may be added to a dosage form including multiparticulates comprising opioid analgesic (without the one or more aversive agents).

[0116] Plasticizers, such as those described above, may be included in melt-extruded matrices. The plasticizer is preferably included as from about 0.1 to about 30% by weight of the matrix. Other pharmaceutical excipients, e.g., talc, mono or poly saccharides, lubricants and the like may be included in the sustained release matrices of the present invention as desired. The amounts included will depend upon the desired characteristic to be achieved.

[0117] The diameter of the extruder aperture or exit port can be adjusted to vary the thickness of the extruded strands. Furthermore, the exit part of the extruder need not be round; it can be oblong, rectangular, etc. The exiting strands can be reduced to particles using a hot wire cutter, guillotine, etc.

[0118] A melt extruded matrix multiparticulate system can be, for example, in the form of granules, spheroids or pellets depending upon the extruder exit orifice. For purposes of the present invention, the terms "melt-extruded matrix multiparticulate(s)" and "melt-extruded matrix multiparticulate system(s)" and "melt-extruded matrix particles" shall refer to a plurality of units, preferably within a range of similar size and/or shape and containing one or more active agents and one or more excipients, preferably including a hydrophobic sustained release material as described herein. Preferably the melt-extruded matrix multiparticulates will be of a range of from about 0.1 to about 12 mm in length and have a diameter of from about 0.1 to about 5 mm. In addition, it is to be understood that the melt-extruded matrix multiparticulates

can be any geometrical shape within this size range. In certain embodiments, the extrudate may simply be cut into desired lengths and divided into unit doses of the therapeutically active agent without the need of a spheronization step.

[0119] In one preferred embodiment, oral dosage forms are prepared that include an effective amount of melt-extruded matrix multiparticulates within a capsule. For example, a plurality of the melt-extruded matrix multiparticulates may be placed in a gelatin capsule in an amount sufficient to provide an effective sustained release dose when ingested and contacted by gastrointestinal fluid.

[0120] In another embodiment, a suitable amount of the multiparticulate extrudate is compressed into an oral tablet using conventional tableting equipment using standard techniques. Techniques and compositions for making tablets (compressed and molded), capsules (hard and soft gelatin) and pills are also described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

[0121] In yet another preferred embodiment, the extrudate can be shaped into tablets as set forth in U.S. Pat. No. 4,957,681 (Klimesch, et. al.).

[0122] Optionally, the sustained-release matrix multiparticulate systems, tablets, or capsules can be coated with a sustained release coating such as the sustained release coatings described herein. Such coatings preferably include a sufficient amount of hydrophobic and/or hydrophilic sustained-release material to obtain a weight gain level from about 2 to about 25 percent, although the overcoat may be greater depending upon, e.g., the desired release rate. The coating can optionally contain one or more of the aversive agents. In such embodiments, an optional second overcoat can be applied as to minimize the perception of the aversive agent when a dosage form of the present invention is administered intact.

[0123] The dosage forms of the present invention may further include combinations of melt-extruded matrix multiparticulates containing an opioid analgesic; one or more aversive agents; or mixtures thereof. Furthermore, the dosage forms can also include an amount of an immediate release opioid analgesic for prompt therapeutic effect. The immediate release opioid analgesic may be incorporated, e.g., as separate multiparticulates within a gelatin capsule, or may be coated on the surface of, e.g., melt extruded matrix multiparticulates.

[0124] The sustained-release profile of the melt-extruded formulations of the invention can be altered, for example, by varying the amount of sustained-release material, by varying the amount of plasticizer relative to other matrix constituents, by varying the amount of hydrophobic material, by the inclusion of additional ingredients or excipients, by altering the method of manufacture, etc.

[0125] In other embodiments of the invention, melt-extruded formulations are prepared without the inclusion of the opioid analgesic; one or more aversive agents; or mixtures thereof; which is added thereafter to the extrudate. Such formulations typically will have the opioid analgesic; one or more aversive agents; or mixtures thereof blended together with the extruded matrix material, and then the mixture would be tableted in order to provide a slow release formulation. Such formulations may be advantageous, for

example, when the opioid analgesic, one or more aversive agents; or mixtures thereof included in the formulation is sensitive to temperatures needed for softening the hydrophobic material and/or the retardant material.

[0126] Typical melt-extrusion production systems suitable for use in accordance with the present invention include a suitable extruder drive motor having variable speed and constant torque control, start-stop controls, and a meter. In addition, the production system will include a temperature control console which includes temperature sensors, cooling means and temperature indicators throughout the length of the extruder. In addition, the production system will include an extruder such as a twin-screw extruder which consists of two counter-rotating intermeshing screws enclosed within a cylinder or barrel having an aperture or die at the exit thereof. The feed materials enter through a feed hopper and are moved through the barrel by the screws and are forced through the die into strands which are thereafter conveyed such as by a continuous movable belt to allow for cooling and being directed to a pelletizer or other suitable device to render the extruded ropes into the matrix multiparticulate system. The pelletizer can consist of rollers, fixed knife, rotating cutter and the like. Suitable instruments and systems are available from distributors such as C.W. Brabender Instruments, Inc. of South Hackensack, N.J. Other suitable apparatus will be apparent to those of ordinary skill in the art.

[0127] A further aspect of the invention is related to the preparation of melt-extruded matrix multiparticulates as set forth above in a manner which controls the amount of air included in the extruded product. By controlling the amount of air included in the extrudate, the release rate of the opioid analgesic, one or more aversive agents, or mixtures thereof may be altered.

[0128] Thus, in a further aspect of the invention, the melt-extruded product is prepared in a manner which substantially excludes air during the extrusion phase of the process. This may be accomplished, for example, by using a Leistritz extruder having a vacuum attachment. The extruded matrix multiparticulates prepared according to the invention using the Leistritz extruder under vacuum provides a melt-extruded product having different physical characteristics. In particular, the extrudate is substantially non-porous when magnified, e.g., using a scanning electron microscope which provides an SEM (scanning electron micrograph). Such substantially non-porous formulations may provide a faster release of the therapeutically active agent, relative to the same formulation prepared without vacuum. SEMs of the matrix multiparticulates prepared using an extruder under vacuum appear very smooth, and the multiparticulates tend to be more robust than those multiparticulates prepared without vacuum. It has been observed that in at least certain formulations, the use of extrusion under vacuum provides an extruded matrix multiparticulate product which is more pH-dependent than its counterpart formulation prepared without vacuum.

[0129] Alternatively, the melt-extruded product is prepared using a Werner-Pfleiderer twin screw extruder.

[0130] In certain embodiments, a **spheronizing agent** is added to a granulate or matrix multiparticulate and then spheronized to produce sustained release spheroids. The spheroids are then optionally overcoated with a sustained release coating by methods such as those described above.

[0131] Spheronizing agents which may be used to prepare the matrix multiparticulate formulations of the present invention include any art-known spheronizing agent. Cellulose derivatives are preferred, and microcrystalline cellulose is especially preferred. A suitable microcrystalline cellulose is, for example, the material sold as Avicel PH 101 (Trade-Mark, FMC Corporation). The spheronizing agent is preferably included as about 1 to about 99% of the matrix multiparticulate by weight.

[0132] In certain embodiments, in addition to the opioid analgesic, one or more aversive agents, and spheronizing agent, the spheroids may also contain a binder. Suitable binders, such as low viscosity, water soluble polymers, will be well known to those skilled in the pharmaceutical art. However, water soluble hydroxy lower alkyl cellulose, such as hydroxy propyl cellulose, are preferred. Additionally (or alternatively) the spheroids may contain a water insoluble polymer, especially an acrylic polymer, an acrylic copolymer, such as a methacrylic acid-ethyl acrylate copolymer, or ethyl cellulose.

[0133] In certain embodiments, a sustained release coating is applied to the sustained release **spheroids, granules, or matrix multiparticulates**. In such embodiments, the sustained-release coating may include a water insoluble material such as (a) a wax, either alone or in admixture with a fatty alcohol; or (b) shellac or zein. The coating is preferably derived from an aqueous dispersion of the hydrophobic sustained release material.

[0134] In certain embodiments, it is necessary to overcoat the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates comprising the opioid analgesic, one or more aversive agents, and sustained release carrier with a sufficient amount of the aqueous dispersion of, e.g., alkylcellulose or acrylic polymer, to obtain a weight gain level from about 2 to about 50%, e.g., about 2 to about 25%, in order to obtain a sustained-release formulation. The overcoat may be lesser or greater depending upon, e.g., the desired release rate, the inclusion of plasticizer in the aqueous dispersion and the manner of incorporation of the same. Cellulosic materials and polymers, including alkylcelluloses, are sustained release materials well suited for coating the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates according to the invention. Simply by way of example, one preferred alkylcellulosic polymer is ethylcellulose, although the artisan will appreciate that other cellulose and/or alkylcellulose polymers may be readily employed, singly or in any combination, as all or part of a hydrophobic coating according to the invention.

[0135] One commercially-available aqueous dispersion of ethylcellulose is Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pa., U.S.A.). Aquacoat® is prepared by dissolving the ethylcellulose in a water-immiscible organic solvent and then emulsifying the same in water in the presence of a surfactant and a stabilizer. After homogenization to generate submicron droplets, the organic solvent is evaporated under vacuum to form a pseudolatex. The plasticizer is not incorporated in the pseudolatex during the manufacturing phase. Thus, prior to using the same as a coating, it is necessary to intimately mix the Aquacoat® with a suitable plasticizer prior to use.

[0136] Another aqueous dispersion of ethylcellulose is commercially available as Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pa., U.S.A.). This product is prepared by incorporat-

ing plasticizer into the dispersion during the manufacturing process. A hot melt of a polymer, plasticizer (dibutyl sebacate), and stabilizer (oleic acid) is prepared as a homogeneous mixture, which is then diluted with an alkaline solution to obtain an aqueous dispersion which can be applied directly to the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates.

[0137] In other preferred embodiments of the present invention, the sustained release material comprising the sustained-release coating is a pharmaceutically acceptable acrylic polymer, including but not limited to acrylic acid and methacrylic acid copolymers, methyl methacrylate copolymers, ethoxyethyl methacrylates, cyanoethyl methacrylate, poly(acrylic acid), poly(methacrylic acid), methacrylic acid alkylamide copolymer, poly(methyl methacrylate), polymethacrylate, poly(methyl methacrylate) copolymer, polyacrylamide, aminoalkyl methacrylate copolymer, poly(methacrylic acid anhydride), and glycidyl methacrylate copolymers.

[0138] In certain preferred embodiments, the acrylic polymer is comprised of one or more ammonio methacrylate copolymers. Ammonio methacrylate copolymers are well known in the art, and are described in the National Formulary (NF) XVII as fully polymerized copolymers of acrylic and methacrylic acid esters with a low content of quaternary ammonium groups. In order to obtain a desirable dissolution profile, it may be necessary to incorporate two or more ammonio methacrylate copolymers having differing physical properties, such as different molar ratios of the quaternary ammonium groups to the neutral (meth)acrylic esters.

[0139] Certain methacrylic acid ester-type polymers are useful for preparing pH-dependent coatings which may be used in accordance with the present invention. For example, there are a family of copolymers synthesized from diethylaminoethyl methacrylate and other neutral methacrylic esters, also known as methacrylic acid copolymer or polymeric methacrylates, commercially available as Eudragit® from Röhm GMBH and Co. Kg Darmstadt, Germany. There are several different types of Eudragit®. For example, Eudragit E is an example of a methacrylic acid copolymer which swells and dissolves in acidic media. Eudragit L is a methacrylic acid copolymer which does not swell at about pH<5.7 and is soluble at about pH>6. Eudragit S does not swell at about pH<6.5 and is soluble at about pH>7. Eudragit RL and Eudragit RS are water swellable, and the amount of water absorbed by these polymers is pH-dependent; however, dosage forms coated with Eudragit RL and RS are pH-independent.

[0140] In certain preferred embodiments, the acrylic coating comprises a mixture of two acrylic resin lacquers commercially available from Rohm under the Tradenames Eudragit® RL30D and Eudragit® RS30D, respectively. Eudragit® RL30D and Eudragit® RS30D are copolymers of acrylic and methacrylic esters with a low content of quaternary ammonium groups, the molar ratio of ammonium groups to the remaining neutral (meth)acrylic esters being 1:20 in Eudragit® RL30D and 1:40 in Eudragit® RS30D. The mean molecular weight is about 150,000. The code designations RL (high permeability) and RS (low permeability) refer to the permeability properties of these agents. Eudragit® RL/RS mixtures are insoluble in water and in

digestive fluids. However, coatings formed from the same are swellable and permeable in aqueous solutions and digestive fluids.

[0141] The Eudragit® RL/RS dispersions of the present invention may be mixed together in any desired ratio in order to ultimately obtain a sustained-release formulation having a desirable dissolution profile. Desirable sustained-release formulations may be obtained, for instance, from a retardant coating derived from 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL and 50% Eudragit® RS, and 10% Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS. Of course, one skilled in the art will recognize that other acrylic polymers may also be used, such as, for example, Eudragit® L. In embodiments of the present invention where the coating comprises an aqueous dispersion of a hydrophobic sustained release material, the inclusion of an effective amount of a plasticizer in the aqueous dispersion of hydrophobic material will further improve the physical properties of the sustained-release coating. For example, because ethylcellulose has a relatively high glass transition temperature and does not form flexible films under normal coating conditions, it is preferable to incorporate a plasticizer into an ethylcellulose coating containing sustained-release coating before using the same as a coating material. Generally, the amount of plasticizer included in a coating solution is based on the concentration of the film-former, e.g., most often from about 1 to about 50 percent by weight of the film-former. Concentration of the plasticizer, however, can only be properly determined after careful experimentation with the particular coating solution and method of application.

[0142] Examples of suitable plasticizers for ethylcellulose include water insoluble plasticizers such as dibutyl sebacate, diethyl phthalate, triethyl citrate, tributyl citrate, and triacetin, although it is possible that other water-insoluble plasticizers (such as acetylated monoglycerides, phthalate esters, castor oil, etc.) may be used. Triethyl citrate is an especially preferred plasticizer for the aqueous dispersions of ethyl cellulose of the present invention.

[0143] Examples of suitable plasticizers for the acrylic polymers of the present invention include, but are not limited to citric acid esters such as triethyl citrate NF XVI, tributyl citrate, dibutyl phthalate, and possibly 1,2-propylene glycol. Other plasticizers which have proved to be suitable for enhancing the elasticity of the films formed from acrylic films such as Eudragit® RL/RS lacquer solutions include polyethylene glycols, propylene glycol, diethyl phthalate, castor oil, and triacetin. Triethyl citrate is an especially preferred plasticizer for the aqueous dispersions of ethyl cellulose of the present invention.

[0144] In certain embodiments, the uncoated/coated sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates containing the opioid analgesic, and one or more aversive agents, are cured until an endpoint is reached at which the sustained release spheroids, granules, or matrix multiparticulates provide a stable dissolution of the opioid. The curing endpoint may be determined by comparing the dissolution profile (curve) of the dosage form immediately after curing to the dissolution profile (curve) of the dosage form after exposure to accelerated storage conditions of, e.g., at least one month at a temperature of 40° C. and a relative humidity of 75%. Cured formulations are described in detail in U.S. Pat. Nos. 5,273,760; 5,286,493; 5,500,227;

5,580,578; 5,639,476; 5,681,585; and 6,024,982. Other examples of sustained-release formulations and coatings which may be used in accordance with the present invention include those described in U.S. Pat. Nos. 5,324,351; 5,356,467; and 5,472,712.

[0145] In addition to the above ingredients, the spheroids, granules, or matrix multiparticulates may also contain suitable quantities of other materials, e.g., diluents, lubricants, binders, granulating aids, and glidants that are conventional in the pharmaceutical art in amounts up to about 50% by weight of the formulation if desired. The quantities of these additional materials will be sufficient to provide the desired effect to the desired formulation.

[0146] Specific examples of pharmaceutically acceptable carriers and excipients that may be used to formulate oral dosage forms are described in the *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), incorporated by reference herein.

[0147] It has further been found that the addition of a small amount of talc to the sustained release coating reduces the tendency of the aqueous dispersion to stick during processing, and acts as a polishing agent.

Osmotic Dosage Forms

[0148] Sustained release dosage forms according to the present invention may also be prepared as osmotic dosage formulations. The osmotic dosage forms preferably include a bilayer core comprising a drug layer (containing the opioid analgesic and optionally one or more aversive agents) and a delivery or push layer (which may contain the one or more aversive agents), wherein the bilayer core is surrounded by a semipermeable wall and optionally having at least one passageway disposed therein.

[0149] The expression "passageway" as used for the purpose of this invention, includes aperture, orifice, bore, pore, porous element through which the opioid analgesic can be pumped, diffuse or migrate through a fiber, capillary tube, porous overlay, porous insert, microporous member, or porous composition. The passageway can also include a compound that erodes or is leached from the wall in the fluid environment of use to produce at least one passageway. Representative compounds for forming a passageway include erodible poly(glycolic) acid, or poly(lactic) acid in the wall; a gelatinous filament; a water-removable poly(vinyl alcohol); leachable compounds such as fluid-removable pore-forming polysaccharides, acids, salts or oxides. A passageway can be formed by leaching a compound from the wall, such as sorbitol, sucrose, lactose, maltose, or fructose, to form a sustained-release dimensional pore-passageway. The passageway can have any shape, such as round, triangular, square and elliptical, for assisting in the sustained metered release of opioid analgesic from the dosage form. The dosage form can be manufactured with one or more passageways in spaced-apart relation on one or more surfaces of the dosage form. A passageway and equipment for forming a passageway are described in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 4,063,064 and 4,088,864. Passageways comprising sustained-release dimensions sized, shaped and adapted as a releasing-pore formed by aqueous leaching to provide a releasing-pore of a sustained-release rate are described in U.S. Pat. Nos. 4,200,098 and 4,285,987.

[0150] In certain embodiments, the bilayer core comprises a drug layer with opioid analgesic and a displacement or push layer optionally containing the one or more aversive agents. The one or more aversive agents may optionally be included in the drug layer instead of or in addition to being included in the push layer. In certain embodiments the drug layer may also comprise at least one polymer hydrogel. The polymer hydrogel may have an average molecular weight of between about 500 and about 6,000,000. Examples of polymer hydrogels include but are not limited to a maltodextrin polymer comprising the formula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, wherein n is 3 to 7,500, and the maltodextrin polymer comprises a 500 to 1,250,000 number-average molecular weight; a poly-(alkylene oxide) represented by, e.g., a poly(ethylene oxide) and a poly(propylene oxide) having a 50,000 to 750,000 weight-average molecular weight, and more specifically represented by a poly(ethylene oxide) of at least one of 100,000, 200,000, 300,000 or 400,000 weight-average molecular weights; an alkali carboxyalkylcellulose, wherein the alkali is sodium or potassium, the alkyl is methyl, ethyl, propyl, or butyl of 10,000 to 175,000 weight-average molecular weight; and a copolymer of ethylene-acrylic acid, including methacrylic and ethacrylic acid of 10,000 to 500,000 number-average molecular weight.

[0151] In certain embodiments of the present invention, the delivery or push layer comprises an osmopolymer. Examples of an osmopolymer include but are not limited to a member selected from the group consisting of a polyalkylene oxide and a carboxyalkylcellulose. **The polyalkylene oxide possesses a 1,000,000 to 10,000,000 weight-average molecular weight.** The polyalkylene oxide may be a member selected from the group consisting of polymethylene oxide, **polyethylene oxide**, polypropylene oxide, polyethylene oxide having a 1,000,000 average molecular weight, polyethylene oxide comprising a 5,000,000 average molecular weight, polyethylene oxide comprising a 7,000,000 average molecular weight, cross-linked polymethylene oxide possessing a 1,000,000 average molecular weight, and polypropylene oxide of 1,200,000 average molecular weight. Typical osmopolymer carboxyalkylcellulose comprises a member selected from the group consisting of alkali carboxyalkylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, potassium carboxymethylcellulose, sodium carboxyethylcellulose, lithium carboxymethylcellulose, sodium carboxyethylcellulose, carboxyalkylhydroxyalkylcellulose, carboxymethylhydroxyethyl cellulose, carboxyethylhydroxyethylcellulose and carboxymethylhydroxypropylcellulose. The osmopolymers used for the displacement layer exhibit an osmotic pressure gradient across the semipermeable wall. The osmopolymers imbibe fluid into dosage form, thereby swelling and expanding as an osmotic hydrogel (also known as osmogel), whereby they push the contents of the drug layer from the osmotic dosage form.

[0152] The push layer may also include one or more osmotically effective compounds also known as osmagents and as osmotically effective solutes. They imbibe an environmental fluid, for example, from the gastrointestinal tract, into dosage form and contribute to the delivery kinetics of the displacement layer. Examples of osmotically active compounds comprise a member selected from the group consisting of osmotic salts and osmotic carbohydrates. Examples of specific osmagents include but are not limited to sodium chloride, potassium chloride, magnesium sulfate, lithium phosphate, lithium chloride, sodium phosphate.

[0310] Pelletizer-such that pellets are cut to 1 mm in length

[0311] 3. Screen pellets using #16 mesh and #20 mesh screens. Collect material that passes through the #16 mesh screen and is retained on the #20 mesh screen.

[0312] 4. Fill size #2 clear gelatin capsules with the pellets. Range: NLF 114 mg and NMF 126 mg.

[0313] One or more aversive agents as described herein can be incorporated into a capsule with the hydromorphone pellets, into the hydromorphone pellets, or on the hydromorphone pellets by one skilled in the art. The one or more aversive agents may be in releasable, non-releasable, or substantially non-releasable form or a combination thereof. Preferably, when pellets comprising the aversive agent(s) are incorporated into the capsule they are indistinguishable from the hydromorphone pellets.

EXAMPLE 17-20

[0314] Examples 9-12 can be repeated utilizing a sufficient amount of capsaicin in place of, or in addition to the aversive agents disclosed therein.

[0315] While the invention has been described and illustrated with reference to certain preferred embodiments thereof, those skilled in the art will appreciate that obvious modifications can be made herein without departing from the spirit and scope of the invention. Such variations are contemplated to be within the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. An oral dosage form comprising:
 - a therapeutically effective amount of a drug susceptible to abuse; and
 - an effective amount of a bittering agent to impart a bitter taste to an abuser upon administration of said dosage form after tampering.
2. The oral dosage form of claim 1, wherein the **bittering agent is selected from the group consisting of flavor oils**; flavoring aromatics; oleoresins; extracts derived from plants, leaves, flowers; fruit flavors; sucrose derivatives; chlorosucrose derivatives; quinine sulphate; denatonium benzoate; and combinations thereof.
3. The oral dosage form of claim 1, wherein the bittering agent is a flavor oil selected from the group consisting of **spearmint oil, peppermint oil, eucalyptus oil, oil of nutmeg, allspice, mace, oil of bitter almonds, menthol** and combinations thereof.
4. The oral dosage form of claim 1, wherein the bittering agent is a fruit flavor selected from the group consisting of lemon, orange, lime, grapefruit, and mixtures thereof.
5. The oral dosage form of claim 1, wherein the bittering agent is denatonium benzoate.
6. The oral dosage form of claim 1, wherein the bittering agent is in a **sequestered form**.
7. The oral dosage form of claim 6, wherein said sequestered bittering agent is in the form of multiparticulates individually coated with a material that prevents release of the sequestered bittering agent.
8. The oral dosage form of claim 6, wherein said sequestered bittering agent is dispersed in a matrix comprising a sequestering material that substantially prevents the release of said bittering agent.
9. The dosage form of claim 1, wherein said drug is an opioid analgesic.

10. The oral dosage form of claim 9, wherein said opioid analgesic is morphine, codeine, **tramadol** or pharmaceutically acceptable salt thereof

11. The oral dosage form of claim 9, wherein said opioid analgesic is hydromorphone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

12. The oral dosage form of claim 9, wherein said opioid analgesic is hydrocodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The oral dosage form of claim 9, wherein said opioid analgesic is oxycodone or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The oral dosage form of claim 1, wherein said drug is selected from the group consisting of a tranquilizers, a CNS depressant, a CNS stimulant (e.g., methylphenidate or a pharmaceutically acceptable salt thereof), a sedative hypnotic; and combination thereof.

15. The oral dosage form of claim 1, wherein said administration is oral administration.

16. The oral dosage form of claim 1, wherein said administration is nasal administration.

17. The oral dosage form of claim 1, wherein said bittering agent is in an amount of less than about 50% by weight of the dosage form.

18. The oral dosage form of claim 1, wherein said bittering agent is in an amount of less than about 10% by weight of the dosage form.

19. The oral dosage form of claim 1, wherein said bittering agent is in an amount of less than about 5% by weight of the dosage form.

20. The oral dosage form of claim 1, wherein said bittering agent is in an amount of from about 0.1 to 1.0 percent by weight of the dosage form.

21. The oral dosage forms of claim 1, further comprising a pharmaceutically acceptable excipient.

22. The oral dosage form of claim 21, wherein said excipient is a sustained release excipient.

23. The oral dosage form of claim 22, wherein said dosage form provides an analgesic effect for at least about 12 hours after oral administration to a human patient.

24. The oral dosage form of claim 1, wherein said bittering agent is at least partially interdispersed with the opioid analgesic.

25. A method of treating pain comprising administering to a patient an oral dosage form of claim 1.

26. A method of preparing a pharmaceutical dosage form comprising combining a therapeutically effective amount of a drug susceptible to abuse in a dosage form with an effective amount of a bittering agent to impart a bitter taste to an abuser upon administration of said dosage form after tampering.

27. The method of claim 26, wherein said bittering agent is at least partially interdispersed with the drug susceptible to abuse.

28. A method of preventing abuse of an oral dosage form of a drug susceptible to abuse comprising:

preparing the dosage form with a therapeutically effective amount of a drug susceptible to abuse; and

a bittering agent in an effective amount to impart a bitter taste to an abuser upon administration of said dosage form after tampering.

* * * * *

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado

DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMÁN

Apoderado

ASUNTO

Radicación 06-030701
Trámite 002
Evento 001
Actuación 430
Oficio **1040**
Folios **22**

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☐

No. Sol. Internacional

PCT/EP2004/008792

Fecha de Presentación Internal.

05 de Agosto de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios: 32 a 62 y 69 como se radicó inicialmente
Folio 210 modificado

Reivindicaciones:

Folios 63 a 70 como se radicó inicialmente
Folios 204 a 209 modificadas

Dibujo:

Folios 203

Prioridad:

Folios: 1

06 de Agosto de 2003, DE, 10336400.5

Respuesta del solicitante:

Folios 160 a 202

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 08 de Agosto de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: forma de administración a prueba de abuso

El problema planteado en esta solicitud es cómo obtener una forma de administración termoformada mediante extrusión, sin la alteración de la coloración, a prueba de abuso, con una dureza de al menos de 500N"

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de administración termoformada mediante extrusión, sin la alteración de la coloración, a prueba de abuso, con una dureza de al menos de 500N.

IPC: A61K 9/20, 31/485, 31/515, 31/5513

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

No se encuentra la suficiente información en el capítulo descriptivo para que el experto en la materia, elabore todas las formas de dosificación objeto de invención que el solicitante reclama, mediante extrusión en caliente, puesto que en el capítulo descriptivo elabora una lista general de polímeros con comportamiento plástico diferente entre los mismos y en el ejemplo sólo se enseña óxido de polietileno con una celulosa y PEG.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

El solicitante se refiere en la reivindicación 3 a perlas o peléis (sic), se solicita realizar la revisión del término técnico empleado.

Se sugiere al solicitante realizar una restricción razonable de acuerdo con lo sustentado en el capítulo descriptivo, puesto que nombra una lista indefinida de componentes para (A), (B), (C) y (D), lo cual conlleva a multiplicidad de formas de dosificación que no evidencian, que la obtención de todas tengan las mismas características de dureza, como lo enuncia en la reivindicación 1.

El solicitante en la reivindicación 25 emplea el término *al menos parcialmente* el cual se encuentra de forma imprecisa para formas de liberación controlada.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06 de Agosto de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/08/2003 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación
D2	Maggi et al, Biomaterials 23 (2002) 1113-1119	Dissolution behaviour of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study	2002
D3	US 2003/0064099	Pharmaceutical Formulation containing bittering agent	03/04/2003

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La reivindicación 1 consiste en:

Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración, a prueba de abuso, caracterizada porque tiene, además de uno o más principios (A) activos susceptibles de abuso, así como opcionalmente sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables, al menos un polímero (C) sintético o natural y opcionalmente al menos una cera (D), teniendo el componente (C) y el componente (D) opcionalmente presente una dureza de al menos 500N.

El Estado de la Técnica más cercano es **D3**, que da a conocer formas de dosificación oral que comprenden una cantidad efectiva de un fármaco susceptible de abuso, entre las cuales encuentran analgésicos opiodes (Ver página 1, [0017], página 23, reivindicaciones 9-13), tranquilizantes, depresores del SNC, estimulantes del SNC, e hipnóticos sedantes (Ver página 23, reivindicación 14; página 4, [0056] a [0064]); sustancias auxiliares fisiológicamente aceptables (Ver página 9, [0105]), un polímero sintético (Ver página 7, [0082], página 8, [0086], [0094]), página 4, [0049]), y pueden contener al menos una cera (Ver página 8, [0099]).

Las matrices pueden ser preparadas por extrusión en caliente (Ver páginas 9-12, desde [0111]).

Las formas de dosificación de **D3** previenen la inyección, inhalación y/o abuso oral, de un potencial abusador (Ver página 1, [0020]), evitando su aplastamiento, cizallamiento, molienda, masticación, disolución o calentamiento o la combinación de los anteriores métodos. (Ver página 2, [0031])

Para las reivindicaciones dependientes:

Adicionalmente pueden contener otros componentes como una cantidad efectiva de un agente amargo o aversivo (Ver página 1, [0020]), incluir un irritante (Ver página 3 y 4, [0047],[0048]) y que tienen como fin de impedir al abusador después de manipular la forma de dosificación la extracción del fármaco (Ver resumen)

D3 además divulga que las composiciones pueden estar formuladas para liberación controlada en una tableta, tableta recubierta o multiparticulada. El material puede estar incorporado en una matriz con el fármaco, adicionalmente el agente aversivo puede estar separado de la matriz o incorporado en la misma (Ver página 7, [0081])

Las partículas se encuentran preferiblemente cubiertas con una película que permite la liberación del fármaco a una velocidad controlada (Ver página 7, [0082]) y las cuales pueden ser esferas o perlas (Ver página 7, [0086]), o erosionables [0091] y donde el agente de barrera comprende la hidroxipropilmetilcelulosa. (Ver página 8, [0086], [0094])

D3 indica además que las formulaciones en matriz pueden tener opcionalmente una cubierta de liberación controlada y que para la preparación de la liberación sostenida pueden contener ingredientes como ceras (cera de abejas o carnauba (Ver página 8, [0090]), hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros acrílicos entre otros (Ver página 8, [0097])

D3 enseña además que las formas de dosificación se pueden elaborar con un agente gelificante, seleccionados entre la hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, óxido de polietileno, entre otros (Ver página 4, [0049]), para el agente aversivo y que para las formas osmóticas se puede emplear osmogeles como el óxido de polietileno con peso molecular entre 1, 000,000 - 10, 000,000 (Ver página 13, [0151])

La composición objeto de esta solicitud se diferencia de las composiciones de **D3**, en que especifica la dureza opcionalmente de 500N o más para el componente (C) y (D).

Tabla "Nivel Inventivo

Solicitud presentada	D3
Termoformada por extrusión, sin alteración del color, a prueba de abuso	SI
(A) Principios activos susceptibles de abuso Opiodes, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos (Reivindicación 11)	SI Ver página 1, [0017], página 23, reivindicaciones 9-13 Ver página 23, reivindicación 14; página 4, [0056] a [0064]
(B) Auxiliares fisiológicamente aceptables (opcionalmente)	SI Ver página 9, [0105]
(C) Polímero sintético o natural Óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de propileno, poli(cloruro de vinilo), policarbonato, poliestireno, poli(acrilato), copolímeros y mezclas. Preferiblemente óxido de polietileno (Reivindicación 4) Peso molecular del óxido de polietileno: 0.5, 1, 1-15 millones (Reivindicaciones 5-7)	SI Ver página 7, [0082] Ver página 8, [0086], [0094]) Ver página 4, [0049]
(D) Una cera (opcionalmente) Punto de ablandamiento de al menos 60°C (Reivindicación 8) Cera carnaúba o cera de abejas (Reivindicación 9)	SI Ver página 8, [0099]
(C) y (D) una dureza de 500N (opcionalmente) Tabletas (Reivindicación 10)	NO
Comprimido: múltiples partículas: microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, perlas o llenados en cápsulas (Reivindicación 3) Matriz de liberación controlada (Reivindicación 26-27)	SI Ver página 7, [0081]
Otros componentes (Reivindicación 12)	SI Ver página 1, [0020] Ver página 3 y 4, [0047], [0048]
Procedimiento de preparación Extrusión (Reivindicación 28-36)	SI Ver páginas 9-12, desde [0111]

El hecho de incluir opcionalmente el parámetro de la dureza en las composiciones que se

D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, pues enseña tabletas de matriz hidrofílica que contienen entre otros como polímero óxido de polietileno, los cuales se emplean en liberación controlada y que presentan una dureza entre 10 y 30kN para las formulaciones enseñadas (Ver columna 2, página 1114) y donde enseña que los polímeros de PEO con mayor peso molecular causa la formación de un gel más fuerte y menos erosionable. (Ver columna 2, página 1117)

La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de "obtener una forma de administración termoformada mediante extrusión a prueba de abuso opcionalmente una dureza de al menos de 500N para el componente (C) y/o (D)", variaría "las proporciones del polímero con el fin de obtener una dureza de al menos 500N (0.5kN)" cómo se revela en **D2**, en las composiciones que se enseñan en **D3**, logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud, con una dureza de al menos de 500N. Por tanto, el hecho que sea la tableta más dura, no hace que sea inventiva.

Adicionalmente, **D3** resuelve otras formas de abuso, de tal forma que evitan la inyección, inhalación y/o abuso oral, de un potencial abusador mediante aplastamiento, cizallamiento, molienda, masticación, disolución o calentamiento o la combinación de los anteriores métodos. La solicitud presentada sólo evita que el potencial abusador la mastique, o las rompa sin evidenciarse que además no la pueda calentar o disolver como enseña **D3**, por lo tanto no se evidencia un efecto técnico inesperado o superior frente a dicha anterioridad.

La reivindicación 1 no tiene Nivel Inventivo. Las reivindicaciones dependientes 2-36, no mencionan alguna característica que haga inventiva a la forma de administración de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	Maggi et al, Biomaterials 23 (2002) 1113-1119	1-36	Nivel Inventivo
D3	US 2003/0064099	1-36	Nivel Inventivo

8. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante anexa un capítulo reivindicatorio modificado, el cual es aceptado para el correspondiente estudio de patentabilidad.

El solicitante en el Folio 188 se refiere a las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio.

Con respecto a la reivindicación 1, el solicitante incluye además la palabra *opcionalmente* para la característica de dureza y el término *termoconformada* para la forma de dosificación.

Esta afirmación se encuentra superada toda vez que las formas de dosificación obtenidas por extrusión, poseen como característica el no cambio de color como lo enseña Zhang et al en *Properties of Sustained-Release Tablets Prepared by Hot-Melt Extrusion*, Folio 181.

El solicitante en el Folio 189, se refiere a nivel inventivo.

Se hace claridad que el problema técnico objetivo se refiere a la forma de dosificación obtenida mediante extrusión.

El solicitante afirma en el Folio 190: "una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado evidente la combinación de los documentos **D1** y **D2** toda vez que **D2** no se encuentra dirigido a un problema similar como el de la solicitud en estudio, es decir el de proporcionar formas de dosificación de las cuales no se pueda pulverizar el ingrediente activo susceptible de abuso. De hecho, **D2** ni siquiera trata de resolver un problema parecido"

D2 enseña tabletas de óxido de polietileno con una dureza superior a la mencionada por el solicitante. De acuerdo con el primer capítulo reivindicatorio, la dureza se encontraba en *al menos 500N*, y **D2** enseña durezas superiores a este valor para formulaciones con óxido de polietileno. Es evidente para el experto en la materia que para evitar que un posible abusador rompa la forma de dosificación, estandarizar la dureza, pues en dicha anterioridad ya se sugerían durezas de al menos 500N. Por lo tanto el argumento, del solicitante no es aceptado por parte de esta oficina.

El solicitante en el Folio 190 se refiere a: "no se conocían formas de dosificación que pudieran prevenir de manera amplia el abuso mediante vía parenteral, nasal y oral de un ingrediente activo susceptibles de abuso"

De acuerdo con lo anterior, se incluyó en el estudio de patentabilidad el documento **D3**; sin embargo en la mejor forma de realizar la invención y la información de la descripción de la solicitud presentada, sólo se evidencia que evitan el rompimiento, y no otras formas como calentamiento y disolución de la forma de dosificación. Por lo cual el argumento del solicitante en cuanto a que previenen de una manera amplia, no es cierta frente a **D3**.

El solicitante afirma en el Folio 191: "Típicamente las tabletas convencionales tienen una fuerza de rompimiento por debajo de 200N" y adelante continúa con "es un adelanto muy especial lograr tabletas con una fuerza de rompimiento de al menos de 500N, teniendo en cuenta que las formas tradicionales se pueden pulverizar con la simple presión de la tableta mediante un golpe seco"

Esta afirmación del solicitante a la luz de **D2**, no es cierta; puesto que las formulaciones de liberación controlada enseñadas en dicha anterioridad poseen una dureza entre 10.000N y 30.000N, superior a las de la solicitud presentada y a las cuales se les realiza la prueba de disolución. Por lo tanto, aunque el solicitante haya obtenido una dureza de al menos de 500N, y las tabletas no se rompan, esto se derivaría de forma obvia pues si se desea obtener una tableta que no se rompa, aumentaría la dureza de la tableta, sin que dicho parámetro haga inventivas a las formas de dosificación.

otras formas de abuso se incluyan como la disolución o el calentamiento de las tabletas.

El solicitante enuncia en el Folio 192: "las propiedades mecánicas deseadas pueden ser obtenidas únicamente si, durante la preparación de la forma de dosificación, los componentes son expuestos a una suficiente presión, una suficiente temperatura y por un período suficiente"

De acuerdo con lo anterior, es claro que el solicitante estandariza parámetros en los equipos para obtener las formas de dosificación en la dureza requerida para evitar que se rompan, sin tener por lo tanto el empleo de habilidad inventiva para la obtención de dicho parámetro.

El solicitante en el Folio 192, anexa los resultados obtenidos por medio de un extrusor Twin-Screw tipo ZSE 18 PH, de las mezclas de la solicitud presentada y presenta los datos en tablas:

Los ensayos presentados por el solicitante no corresponden con el mismo nombre del extrusor enseñado en la mejor forma de realizar la invención.

De acuerdo con la comparación de las formulaciones, con otro extrusor diferente y la presentada con el ejemplo que representa la mejor forma de realizar la invención y lo enunciado en el capítulo reivindicatorio, la composición 4.1 se encuentra con una dureza de 238 N, es decir menor a 500N y con una dureza cercana a la de masticación, lo que indica que no todas las composiciones objeto de invención poseen una dureza superior a 500N. El solicitante además anexa formulaciones que no se pueden comparar con el capítulo descriptivo, pues no se encuentran en la mejor forma de realizar la invención.

En la tabla también se evidencia que con la variación de los parámetros en el proceso de extrusión en caliente, se logra la dureza requerida por encima de 200N de masticación, independiente de la concentración de cada uno de los ingredientes presentes en la formulación, careciendo por lo tanto de nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL

Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

20 AGO 2001

Clarke, Modet

COLOMBIA

233/233
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-030701-00015-0000

Fecha: 2010-11-10 15:04:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 23

P-755

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

Re: Expediente No. 06.030.701

Solicitud de patente a nombre de **GRÜNENTHAL GMBH.**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **GRÜNENTHAL GMBH**, domiciliada en Aachen, Alemania, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10488 notificado por fijación en lista el 20 de agosto de 2010, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 02443, nos permitimos manifestar lo siguiente.

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presentamos junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 33 reivindicaciones, donde se realizaron las siguientes modificaciones:

1.1 En la reivindicación 1 se limitó el ingrediente activo a opioides. El sustento para esta restricción se encuentra en la antigua reivindicación 11, la cual fue entonces cancelada.

1.2 Así mismo se limitó la nueva reivindicación 1 a polímero sintético seleccionado del grupo que consiste de óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos, de acuerdo con lo expuesto en la antigua reivindicación 4, la cual también fue cancelada.

1.3 Adicionalmente, se especificó dentro de la nueva reivindicación 1 que el peso molecular para el polímero (C) es de por lo menos 0.5 millón y en una cantidad de desde 20 a 99.9% en relación con el peso total de la forma de dosificación. El sustento para esta limitación se encuentra por ejemplo en la antigua reivindicación 5 y en la página 8 de la memoria descriptiva, entre las

1.5 Debido a la cancelación de las antiguas reivindicaciones 4, 5 y 11, el nuevo capítulo reivindicatorio ahora consta de 33 cláusulas y se modificó su respectiva dependencia.

Sobre este particular nos permitimos manifestar que las anteriores modificaciones no involucran ampliación alguna de la materia originalmente presentada y se brindan como respuesta a las objeciones expuestas por el señor examinador en su concepto técnico No. 02443.

Teniendo en cuenta el concepto técnico emitido por el Señor Superintendente Delegado para la propiedad intelectual GianCarlo Marcenaro Jiménez a la doctora Ana Maria Castro Wey, que da alcance a las comunicaciones No. 09-001524 y 09-012566, no se presenta una tasa adicional, toda vez que la solicitud fue presentada con anterioridad al 1 de enero de 2009.

2. Claridad

2.1 Descripción

En relación con la descripción, respetuosamente nos permitimos decir que la misma es totalmente clara para el experto en la materia, ya que la descripción muestra un ejemplo de la mejor manera como se puede llevar a cabo la invención. . De hecho, los ejemplos que revela el solicitante dentro de la descripción, son eso: ejemplos que le han de servir a la persona versada en la materia para entender y poder llevar a cabo otras modalidades de la invención y según lo consignado en el artículo 28 literal e), es legítimo ilustrar “*la mejor manera conocida por el solicitante para ejecutar o llevar a la práctica la invención, utilizando ejemplos ...*” (El resaltado es nuestro).

No obstante lo anterior y en aras de facilitar la consecución de la presente solicitud, con la modificación expuesta en el punto uno de este escrito, las formas de dosificación reclamadas ahora por el solicitante muestran que el polímero sintético puede ser óxido de polietileno, lo cual está acorde con lo mostrado en la descripción. En consecuencia, solicitamos de manera atenta sea retirada la objeción en relación con la claridad de la descripción.

En cuanto a la sugerencia del señor examinador de una restricción razonable de los componentes (A), (B), (C) y (D), respetuosamente nos permitimos manifestar que con las restricciones expuestas en el numeral 1 del presente memorial, consideramos que se da cabal cumplimiento a las exigencias del señor examinador en este sentido.

En relación con el término "al menos parcialmente" dentro de la antigua reivindicación 25, nos permitimos decir que con la cancelación de dicha expresión dentro de la nueva reivindicación 22, queda cabalmente superada esta objeción.

3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 02443, folio 231 que "**D2** enseña tabletas de óxido de polietileno con una dureza superior a la mencionada por el solicitante. De acuerdo con el primer capítulo reivindicatorio, la dureza se encontraba en al menos 500N, y **D2** enseña durezas superiores a este valor para formulaciones con óxido de polietileno. Es evidente para el experto en la materia que para evitar que un posible abusador rompa la forma de dosificación, estandarizar la dureza, pues en dicha anterioridad ya se sugerían durezas de al menos 500N. Por lo tanto el argumento del solicitante no es aceptado por parte de esta oficina."

En relación con este análisis, nos permitimos manifestar de manera respetuosa que el mismo no es correcto desde el punto de vista técnico. En efecto, D2 reporta tabletas que tienen unas resistencias a la compresión muy por debajo del límite inferior de 500N.

En este sentido, atentamente dirigimos la atención del señor examinador a la tabla 2 en la página 1115 de D2 donde en la columna de la derecha se reportan las resistencias a la compresión de hasta 255N. En efecto, el valor de 255 N está relacionado con la Tableta A comprimida a 30 KN. No obstante, la Tableta A está hecha de puro óxido de polietileno (PEO), es decir, no contiene ningún fármaco.

En ese orden de ideas, es importante señalar que la resistencia a la

Table 2
Characteristics of the tablets made of pure polymer or of drug formulations as a function of the compression force applied (mean values $\pm$ SD)

Tablet	Compression force (kN)	Thickness (mm)	Volume (mm ³)	Porosity (%)	Crushing strength (N)
A	10	4.45 $\pm$ 0.05	335.6 $\pm$ 3.6	12.3 $\pm$ 1.1	215 $\pm$ 9
	30	4.40 $\pm$ 0.08	334.0 $\pm$ 4.9	11.9 $\pm$ 1.3	255 $\pm$ 1
B	10	4.37 $\pm$ 0.06	330.6 $\pm$ 4.3	10.9 $\pm$ 1.2	203 $\pm$ 6
	30	4.38 $\pm$ 0.06	328.4 $\pm$ 5.0	10.4 $\pm$ 1.6	214 $\pm$ 4
A1	10	4.11 $\pm$ 0.03	314.0 $\pm$ 2.4	11.6 $\pm$ 0.7	102 $\pm$ 3
	30	4.03 $\pm$ 0.05	306.1 $\pm$ 2.4	9.1 $\pm$ 0.8	145 $\pm$ 16
B1	10	4.11 $\pm$ 0.04	314.0 $\pm$ 3.3	11.9 $\pm$ 1.0	103 $\pm$ 2
	30	4.06 $\pm$ 0.04	309.5 $\pm$ 2.6	10.8 $\pm$ 0.8	107 $\pm$ 5

Tabla 2 página 1115 de D2

of pure PEO of higher molecular weight (B) seem to be less hard compared to A tablets (Table 2). Increasing the compression force from 10 to 30 kN causes an increase in tablet hardness only in the case of PEO of lower molecular weight, while it does not increase, significantly, the hardness of tablets made of PEO of $M_n = 4 \times 10^4$.

However, the tablets made of pure polymer always looked much harder compared to the formulations containing the drug and other excipients while maintaining slightly higher porosity.

The results of the DSC tests evidenced similar melting behaviour for the bulk polymer powder and the same polymer compressed at the two different force levels, for both PBOs. In the case of PEO 900,000, the heat of fusion of the bulk powder was statistically different compared to the tablets compressed at 30 kN, while it is comparable to 10 kN tablets; peak temperatures were not statistically different. In the case of PEO 4,000,000 the heat of fusion of the powder is different compared to compressed tablets, but it is comparable at the two different compression levels. The melting temperatures were not statistically different (Fig. 1). The degree of crystallinity seems slightly affected by the compression process, and the application of increasing force levels does not cause a remarkable reduction of this parameter.

Moreover, the compression force seems to have no influence on the dissolution behaviour of the matrices under study. The dissolution profiles of the matrices containing PEO of lower molecular weight (A1), obtained at 10 or 30 kN are quite superimposable (Fig. 2). No significant difference can be evidenced between t_{75} (224 min $\pm$ 7 and 213 min $\pm$ 9 for tablets compressed at 10 or 30 kN, respectively; $p > 0.01$).

Similar considerations can be made in the case of B1 tablets (353 min $\pm$ 10 and 344 min $\pm$ 10 for tablets compressed at 10 or 30 kN respectively; $p > 0.01$). On the other hand, diltiazem release rate from the matrices containing PEO of higher molecular weight (B1) is much

"

Table 1
Percent composition of the two hydrophilic matrix formulations

Formulation	A1	B1
PEO $M_n: 0.5 \times 10^6$ (Polysar WERN 1105)	38.2	/
PEO $M_n: 4 \times 10^6$ (Polysar WERN 301)	/	38.2
Dulcinum hydrochloride	49.3	49.3
Lactose	11.0	11.0
Magnesium stearate	1.0	1.0
Colloidal silicon dioxide	0.5	0.5

"

Tabla 1, página 1114 de D2

En este sentido, entonces resulta claro que las resistencias a la compresión de 102 N, 145 N y 255N reportadas en D2 se encuentran muy por debajo de 500N, es decir, se ubican muy por debajo de la resistencia a la compresión (igual a la dureza) requerida de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente invención. Por lo tanto, también es claro que D2 no contiene ningún indicio en cuanto a formas de dosificación que tengan una dureza de más de 255N, mucho menos de 500 N o más.

Es evidente que existe una confusión entre la resistencia a la compresión de las tabletas reportadas en D2, con el concepto de "fuerza de compresión" cuando el señor examinador afirma en el folio 231 antepenúltimo párrafo de su concepto técnico que: "...las formulaciones de liberación controlada enseñadas en dicha anterioridad poseen una dureza entre 10.000N y 30.000N, superior a las de la solicitud presentada y a las cuales se les realiza la prueba de disolución..." (El resultado es nuestro).

En efecto, D2 reporta fuerzas de compresión entre 10 y 30 KN, es decir, fuerzas de compresión entre 20.000 N y 30.000 N (véase página 1115, Tabla 2, primera columna). De acuerdo con D2, las tabletas son preparadas mediante compresión directa de dos formulaciones mediante el uso de una máquina de tableteo de golpe sencillo. Allí se indica que 366 miligramos del polvo, debidamente pesado, se introdujo en el dado y se activó el ciclo de compresión automática. La fuerza de compresión se ajustó a dos diferentes niveles: **10KN** y **30 KN**, véase la página 114, columna de la derecha de D2, a continuación:

" The tablets were prepared by direct compression of the two formulations or of the two pure polymers using a single-punch tableting machine (Kiffan, Coin, D) instrumented with piezoelectric load washers (Kistler, Winterthur, CH) for compression force measurements [14] and equipped with flat punches diameter 9.5 mm. 366 mg of powder, accurately weighed, was introduced into the die and the automatic compression cycle was activated. The compression force was adjusted at two different levels: 10 and 30 kN."

En este sentido, respetuosamente nos permitimos manifestar que las fuerzas de compresión no son propiedades de la tableta, particularmente no son resistencias al rompimiento o dureza, sino que son simplemente fuerzas pasajeras ejercidas sobre las mezclas en polvo cuando se están fabricando las formas de dosificación de acuerdo con D2. En consecuencia, se debe hacer énfasis en cuanto a que, contrario a lo manifestado por el señor examinador, D2 no reporta formulaciones de liberación controlada con durezas desde 10.000N hasta 30.000N, sino que D2 reporta composiciones farmacéuticas que fueron comprimidas con fuerzas entre dichos valores.

Como ya quedó demostrado que la evaluación del nivel inventivo parte de una premisa errada debido a una mala interpretación de D2, se concluye que a partir de D2, no es evidente ni justificado para una persona medianamente versada en la materia estandarizar la dureza de las tabletas.

De otra parte, en relación con el documento D3 (US 2003/0064099), nos permitimos decir que el mismo está dirigido a formas de dosificación oral que comprenden un analgésico opioide y un agente aversivo. De acuerdo con D3, la forma de dosificación contiene un agente amargo en una cantidad efectiva, el cual le imparte un sabor amargo al abusador luego de la administración de la forma de dosificación que ha adulterado o manipulado. (véase el resumen de D3).

Adicionalmente, la expresión "forma de dosificación manipulada" en inglés

sobre la forma de dosificación puede ser por medio de acciones como aplastar, cizallar, moler y **masticar**, entre otras, (véase página 3, párrafo 0034 de D3).

En consecuencia, las formas de dosificación de acuerdo con D3 son **débiles mecánicamente**, es decir, dichas formas pueden ser masticadas y sobre dicha debilidad mecánica se basa esencialmente la liberación del agente aversivo, que es encargado de evitar el abuso del fármaco.

Por consiguiente, el principio para evitar el abuso del fármaco de acuerdo con D3 no está basado en mejorar las propiedades mecánicas de las formas de dosificación, sino que se encuentra basado en la presencia de agentes aversivos que ejercen sus acciones aversivas cuando la forma de dosificación es manipulada por ejemplo, por aplastamiento o masticado. Aún más, los autores de D3 expresamente tratan con la posibilidad de que las formas de dosificación sean aplastadas o masticadas por el abusador y el concepto de evitar el abuso del fármaco de acuerdo con D3 comienza en el nivel de la manipulación, es decir, cuando la forma de dosificación ya está destruida mecánicamente.

En claro contraste con lo anterior, las formas de dosificación de acuerdo con la reivindicación modificada 1 de la solicitud en estudio, debido a su dureza incrementada, no pueden ser aplastadas por medios convencionales y mucho menos pueden ser masticadas. En este sentido, como se evidenció con el artículo de ***Proeschel y colaboradores***, presentado con nuestra respuesta del 26 de abril de 2010, la fuerza promedio de masticado de un ser humano está también por debajo de 500N y por lo tanto, las formas farmacéuticas de dosificación que tienen una dureza o fuerza de rompimiento de al menos 500 N no pueden ser aplastadas a través de la masticación.

Así las cosas, el concepto de fármacos que evitan el abuso de acuerdo con la presente invención, comienza en un nivel “previo” al nivel mostrado en D3, toda vez que la invención en estudio inicia en el nivel de formas de dosificación mecánicamente estables que no puedan ser destruidas. Por

Resumiendo, el concepto de fármacos que evitan el abuso mediante formas de dosificación oral que muestran una dureza de al menos 500 N no era conocido a partir de la técnica anterior. Aún más, los procesos adecuados para la fabricación de formas de dosificación que muestran dureza de al menos 500 N no eran tampoco conocidos por la técnica anterior. Por consiguiente, la materia objeto de la nueva reivindicación 1 modificada y sus cláusulas dependientes, no puede ser evidente a partir de D2 y D3 y menos si estas dos anterioridades se toman de manera independiente.

De otra parte, el señor examinador manifiesta en el folio 232 que *“Los ensayos presentados por el solicitante no corresponden con el mismo nombre del extrusor enseñado en la mejor forma de realizar la invención.*

De acuerdo con la comparación de las formulaciones, con otro extrusor diferente y la presentada con el ejemplo que representa la mejor forma de realizar la invención y lo enunciado en el capítulo reivindicatorio, la composición 4.1 se encuentra con una dureza de 238 N, es decir menor a 500N y con una dureza cercana a la de masticación, lo cual indica que no todas las composiciones objeto de la invención poseen una dureza superior a 500N.”

Sobre este particular, respetuosamente nos permitimos decir que resulta irrelevante la marca del extrusor siempre y cuando las condiciones a las cuales se lleva el proceso sean las mismas. Adicionalmente, como se explicó anteriormente, lo que se está evaluando es la dureza de las tabletas en función de los componentes reclamados en la reivindicación 1 y no en función del modelo del aparato extrusor. Aún más, como se argumentó en nuestro memorial del 27 de abril de 2010, los ejemplos 1, 2, 4.1 y 5.1 son ejemplos que ilustran formas de dosificación que no cumplen con las características reclamadas en el capítulo reivindicatorio actual, como es, los componentes y las cantidades. De ahí, que como bien lo expone el examinador, dichas formas no tienen la dureza de más de 500 N, por no tener las características enunciadas en la presente invención. Por lo tanto, de manera respetuosa y atenta solicitamos sean retiradas estas objeciones.

Finalmente, es deseo del solicitante manifestar que aunque es conciente de que

241

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, pedimos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D' ALEMAN
C.C. 41.654.882 de Bogotá
T.P. 20824 del C.S.J.

242

REIVINDICACIONES

1. Forma de administración termoconformada mediante extrusión, sin alteración de la coloración,
5 a prueba de abuso, caracterizada porque tiene una dureza de 500N o más y contiene:
-Al menos un ingrediente activo susceptible de abuso (A) seleccionado del grupo que consiste de opioides;
-opcionalmente, sustancias (B) auxiliares fisiológicamente aceptables,
-al menos un polímero sintético (C) seleccionado del grupo que consiste de óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los
10 mismos, con un peso molecular de al menos 0.5 millón en una cantidad dentro del rango de desde 20 hasta 99.9% en relación con el peso total de la forma de dosificación, y
-opcionalmente, al menos una cera (D)
- 15 2. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de un comprimido.
3. Forma de administración según la reivindicación 1, caracterizada porque se presenta en forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets,
20 gránulos, esferoides, perlas o pellets, opcionalmente compactados en comprimidos o llenados en cápsulas.
4. Forma de administración según la reivindicación 3, caracterizada porque el peso molecular del óxido de polietileno (C) es de al menos 1 millón.
5. Forma de administración según la reivindicación 4, caracterizada porque el peso molecular del
25 óxido de polietileno (C) es de 1 a 15 millones.
6. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C

8. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de administración tiene una dureza de 500 N o más.
- 5 9. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque presenta adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):
- (a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o la faringe,
- (b) al menos un agente que aumenta la viscosidad, que con ayuda de una cantidad mínima necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de administración, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
- 10 (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
- (d) al menos un emético,
- (e) al menos un colorante como agente aversivo,
- 15 (f) al menos una sustancia amarga.
10. Forma de administración según la reivindicación 9, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso a estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de estos estímulos.
11. Forma de administración según la reivindicación 9 ó 10, caracterizada porque la sustancia irritante según el componente (a) se basa en uno o más constituyentes de al menos una droga con sustancias picantes.
- 20 12. Forma de administración según la reivindicación 11, caracterizada porque la droga con sustancias picantes es al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangas Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae* (Erucae) *Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, especialmente preferible al menos una droga seleccionada del grupo que comprende *Capsici*
- 25

244

metoxi(metil)fenol, un compuesto de amida de ácido, una esencia de mostaza o un compuesto de sulfuro, o se deriva de uno de tales compuestos.

14. Forma de administración según una de las reivindicaciones 11 a 13, caracterizada porque el constituyente de la droga con sustancias picantes es al menos un constituyente seleccionado del grupo que comprende miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en esencias no volátiles de la mostaza, especialmente preferible basados en esencia de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, esencia de mostaza con sustituyentes metilmercapto o esencia de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
15. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizada porque el componente (b) es al menos un agente que aumenta la viscosidad seleccionado del grupo que comprende celulosa microcristalina con el 11% en peso de carboximetilcelulosa sódica (Avicel® RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose®, CMC-Na C300P®, Frimulsion BLC-5®, Tylose C300 P®), ácido poliacrílico (Carbopol® 980 NF, Carbopol® 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum® LA-200, Cesagum® LID/150, Cesagum® LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin® HM Médium Rapid Set), almidón de maíz céreo (C*Gel 04201®), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401) ®), harina de semillas de guar (Frimulsion BM®, Polygum 26/1-75®), iota-carragenina (Frimulsion D021®), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F®, Kelcogel LT100®), galactomanano (Meyprogat 150 ®), harina de semilla de tara (Polygum 43/1®), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB®), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200®), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180®).
16. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizada porque el componente (c) es al menos un antagonista opiáceo seleccionado del grupo que comprende naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina, nalbufina y un compuesto correspondiente fisiológicamente aceptable, especialmente una base, una sal o solvato.

249

clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona y bromoperidol.

- 5 18. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 17, caracterizada porque el emético según el componente (d) se basa en uno o más constituyentes de *Radix Ipecacuanhae* (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
19. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 18, caracterizada porque el componente (e) es al menos un colorante fisiológicamente aceptable.
- 10 20. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 19, caracterizada porque el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende esencias aromáticas, preferiblemente esencia de menta, esencia de eucalipto, esencia de almendras amargas, mentol y las mezclas de las mismas, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y las mezclas de al menos dos componentes de los mismos.
- 15 21. Forma de administración según una de las reivindicaciones 9 a 20, caracterizada porque el principio activo o principios (A) activos está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo, encontrándose el principio activo o los principios activos (A) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) en al menos una subunidad (Y), y que, cuando la forma de administración se administra correctamente, los componentes (c) y/o (d) y/o (f) de la subunidad (Y) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
- 20 22. Forma de administración según una de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada porque contiene al menos un principio activo en forma de liberación controlada.
- 25 23. Forma de administración según la reivindicación 22, caracterizada porque cada uno de los principios (A) activos susceptibles de abuso se encuentra en una matriz de liberación controlada.
24. Forma de administración según la reivindicación 23, caracterizada porque el componente (C)

- z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente (D) opcionalmente presente, así como los componentes (a) a (f) opcionalmente presentes conjuntamente, o, siempre que sea necesario, por separado con adición del componente (C) y opcionalmente (D),
- y) se calientan la mezcla resultante o las mezclas resultantes en la extrusora al menos hasta el punto de ablandamiento del componente (C) y se extruden mediante la aplicación de fuerza a través de la abertura de salida de la extrusora,
- x) se separa en unidades el extrudido aún plástico y se moldea en la forma de administración o
- w) el extrudido separado en unidades enfriado y opcionalmente recalentado se moldea en la forma de administración,
- realizándose las etapas del procedimiento y) y x) y opcionalmente las etapas del procedimiento z) y w) a atmósfera de gas inerte.
26. Procedimiento según la reivindicación 25, caracterizado porque el mezclado de los componentes según z) tiene lugar ya en la extrusora a atmósfera de gas inerte.
27. Procedimiento según la reivindicación 25 ó 26, caracterizado porque las mezclas según z) se extruden conjuntamente o por separado.
28. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 27, caracterizado porque la mezcla o las mezclas según z) se extruden a través de una tobera con al menos un orificio.
29. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 28, caracterizado porque el extrudido se separa en unidades mediante golpeo.
30. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 29, caracterizado porque el extrudido tiene forma de barra y, con ayuda de rodillos de calandria de movimiento inverso, que tienen huecos enfrentados sobre su camisa de rotación, y se moldea y se separa en unidades.
31. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 30, caracterizado porque el extrudido que se puede separar en unidades se peletiza o se compacta en comprimidos.
32. Procedimiento según una de las reivindicaciones 25 a 31, caracterizado porque se utiliza una atmósfera de gas inerte de nitrógeno.

247

ANEXO 1

Juego de reivindicaciones concedido en la Hermana República del Perú.

Reivindicaciones:

248

1. Una forma dosificada a prueba de abuso termoconformada por extrusión sin decoloración, caracterizada por contener:
 - uno o más ingredientes activos con potencial de abuso (A) seleccionados del grupo que comprende opiáceos, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos;
 - sustancias auxiliares opcionales fisiológicamente aceptables (B).
 - por lo menos un polímero sintético o natural (C) que contiene óxido de polialquileno con un peso molecular de al menos 0.5 millones; y
 - opcionalmente al menos una cera (D).

donde el componente (C) y el componente opcionalmente presente (D) está/están presentes en cantidades tales que la forma dosificada tiene una resistencia a la ruptura de por lo menos 500 N

2. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada en que tiene la forma de comprimido.
3. Una forma de dosificación según la reivindicación 1, caracterizada en que tiene la forma de múltiples partículas, preferiblemente en forma de microcomprimidos, micropellets, gránulos, esferoides, pelotillas o pellets, opcionalmente llenados en cápsulas o comprimidos en comprimidos.
4. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada en que contiene como polímero (C) al menos un polímero seleccionado del grupo que comprende óxidos de polialquileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, policarbonato, poliestireno, poliacrilato, copolímeros y mezclas de los mismos, preferiblemente óxido de polietileno.

- 229
5. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada en que el óxido de polietileno tiene un peso molecular de al menos 0,5 millones.
 6. Una forma de dosificación según la reivindicación 5, caracterizada en que el peso molecular del óxido de polietileno es de al menos 1 millón.
 7. Una forma de dosificación según la reivindicación 6, caracterizada en que el peso molecular del óxido de polietileno es de 1-15 millones.
 8. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada en que contiene como cera (D) al menos una cera natural, semisintética o sintética con un punto de ablandamiento de al menos 60°C.
 9. Una forma de dosificación según la reivindicación 8, caracterizada en que la cera (D) es cera de carnaúba o cera de abejas.
 10. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada en que el (los) componente(s) (C) y opcionalmente (D) está(n) presente(s) en cantidades tales que la forma de dosificación tiene una dureza de al menos 500 N.
 11. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada en que el principio activo (A) es al menos un principio activo seleccionado del grupo que comprende opioides, tranquilizantes, estimulantes, barbitúricos y otros narcóticos.
 12. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 - 11, caracterizada en que contiene adicionalmente al menos uno de los siguientes componentes a)-f):

(a) al menos una sustancia que irrita las fosas nasales y/o faringe,

250

- (b) al menos un agente viscosizante, el cual, con ayuda de una mínima cantidad necesaria de un líquido acuoso forma un gel con el extracto obtenido de la forma de dosificación, que preferiblemente continúa siendo distinguible visualmente cuando se añade a una cantidad adicional de líquido acuoso,
 - (c) al menos un antagonista para el principio activo o principios activos susceptibles de abuso,
 - (d) al menos un emético,
 - (e) al menos un colorante como agente aversivo,
 - (f) al menos una sustancia amarga.
13. Una forma de dosificación según la reivindicación 12, caracterizada en que la sustancia irritante según el componente (a) causa un escozor, un picor, un impulso de estornudar, un incremento de las secreciones o una combinación de al menos dos de esos estímulos.
14. Una forma de dosificación según la reivindicación 12 o 13, caracterizada en que la sustancia irritante según el componente (a) está basada en uno o más constituyentes de al menos una planta medicinal o parte de una planta medicinal que contiene sustancias picantes.
15. Una forma de dosificación según la reivindicación 14, caracterizada en que la planta medicinal o parte de la planta medicinal que contiene sustancias picantes es al menos una parte de una planta medicinal seleccionada del grupo que comprende *Allii sativi Bulbus*, *Asari Rhizoma* c. *Herba*, *Calami Rhizoma*, *Capsici Fructus* (pimiento), *Capsici Fructus acer* (guindilla), *Curcumae longae Rhizoma*, *Curcumae xanthorrhizae Rhizoma*, *Galangae Rhizoma*, *Myristicae Semen*, *Piperis nigri Fructus* (pimienta), *Sinapis albae (Erucae) Semen*, *Sinapis nigri Semen*, *Zedoariae Rhizoma* y *Zingiberis Rhizoma*, en particular preferiblemente

al menos una planta o una parte de una planta del grupo que comprende Capsici Fructus (pimiento), Capsici Fructus acer (guindilla) y Piperis nigri Fructus (pimienta).

16. Una forma de dosificación según la reivindicación 14 o 15, caracterizada en que el constituyente de la planta medicinal o parte de la planta medicinal está presente en forma de un compuesto o-metoxi(metil)fenol, un compuesto amida de ácido es un aceite de mostaza o un compuesto sulfídico, o se deriva de uno de tales compuestos.
17. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizada en que el constituyente de la planta medicinal o parte de la planta medicinal es al menos un constituyente seleccionado del grupo que contiene miristicina, elemicina, isoeugenol, β -asarona, safrol, gingeroles, xantorizol, capsaicinoides, preferiblemente capsaicina, piperina, preferiblemente trans-piperina, glucosinolatos, preferiblemente basados en aceites no volátiles de la mostaza, en particular preferiblemente basados en aceite de mostaza con sustituyentes p-hidroxibencilo, aceite de mostaza con sustituyentes metilmercapto o aceite de mostaza con sustituyentes metilsulfonilo, y compuestos derivados de estos constituyentes.
18. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 17, caracterizada en que el componente (b) es al menos un agente viscosizante seleccionado del grupo que contiene celulosa microcristalina con 11% (% en peso) de carboximetilcelulosa sódica (Avicel[®] RC591), carboximetilcelulosa sódica (Blanose[®], CMC-Na C300P[®], Frimulsion BLC-5[®], Tylose C300 P[®]), ácido poliacrílico (Carbopol[®] 980 NF, Carbopol[®] 981), harina de semillas de algarroba (Cesagum[®] LA-200, Cesagum[®] LID/150, Cesagum[®] LN-1), pectinas de cítricos o de manzana (Cesapectin[®] HM Medium Rapid Set), fécula de maíz cerosa (C*Gel 04201[®]), alginato sódico (Frimulsion ALG (E401)[®]), harina de semillas de guar (Frimulsion BM[®], Polygum 26/1-75[®]), iota-carragenina (Frimulsion D021[®]), goma karaya, goma gellan (Kelcogel F[®],

252

Kelcogel LT100[®]), galactomanano (Meyprogat 150[®]), harina de semilla de tara (Polygum 43/1[®]), alginato de propilenglicol (Protanal-Ester SD-LB[®]), hialuronato sódico, tragacanto, goma tara (Vidogum SP 200[®]), polisacáridos fermentados de goma welan (K1A96) y goma xantan (Xantural 180[®]).

19. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada en que el componente (c) es al menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que contiene naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalid, nalmexona, nalorfina nalbufina y un compuesto correspondiente aceptable fisiológicamente, en particular una base, una sal o solvato.
20. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 18, caracterizada en que el componente (c) es un neuroléptico como antagonista de estimulantes, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende haloperidol, prometacina, flufenacina, perfenacina, levomepromacina, tioridacina, peracina, clorpromacina, clorprotixeno, zuclopentixol, flupentixol, protipendil, zotepina, benperidol, pipamperona, melperona and bromoperidol.
21. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 20, caracterizada en que el emético según componente (d) está basado en uno o más de los constituyentes de radix ipecacuanha (raíz de ipecacuana), preferiblemente basado en el constituyente emetina, y/o es apomorfina.
22. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 21, caracterizada en que el componente (f) es al menos una sustancia amarga seleccionada del grupo que comprende aceites aromáticos, preferiblemente aceite de menta, aceite de eucalipto, aceite de almendras amargas, mentol, sustancias aromáticas de frutas, preferiblemente de limones, naranjas, limas, pomelo y sus mezclas de al

menos dos componentes de los mismos, benzoato de denatonium y mezclas de al menos dos componentes de los mismos.

23. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 12 a 22, caracterizada en que el principio activo o principios activos (A) está/están separados espacialmente del componente (c) y/o (d) y/o (f), preferiblemente sin contacto directo alguno, de manera que el principio activo o los principios activos se encuentra(n) en al menos una subunidad (X) y los componentes (c) y/o (d) y/o (f) se encuentran al menos en una subunidad (Y), y que, cuando la forma de dosificación se administra correctamente, los componentes (c), (d) y (f) no producen su efecto durante la toma y/o en el organismo.
24. Una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada en que contiene al menos un principio activo al menos parcialmente en forma de liberación controlada.
25. Una forma de dosificación según la reivindicación 24, caracterizada en que cada uno de los principios activos susceptibles de abuso (A) se encuentra en una matriz de liberación controlada.
26. Una forma de dosificación según la reivindicación 25, caracterizada en que el componente (C) y/o el componente opcionalmente presente (D) también sirve como material de matriz de liberación controlada.
27. Un proceso para la preparación de una forma de dosificación según una de las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado en que
- z) se mezclan los componentes (A), (B), (C) y el componente opcionalmente presente (D), mezclando así mismo los componentes opcionalmente presentes (a) a (f), o bien conjuntamente, o bien, si fuese necesario, separadamente con adición del componente (C) y opcionalmente (D),

2cX
y) la mezcla resultante o las mezclas resultantes se calienta(n) al menos hasta la temperatura de ablandamiento del componente (C) y se extruda(n) bajo presión a través de las aberturas de salida del extrusor,

x) el extrudado todavía en estado plástico se trocea y se le da forma para dar lugar a la forma de dosificación o

w) al extrudado troceado, enfriado y opcionalmente vuelto a calentar se le da forma para dar lugar a la forma de dosificación,

realizando las etapas del proceso x) e y) y opcionalmente las etapas del proceso z) y w) en atmósfera de gas inerte.

28. Un proceso según la reivindicación 27, caracterizado en que el mezclado de los componentes de acuerdo con z) se realiza ya en atmósfera de gas inerte en el extrusor.
29. Un proceso según la reivindicación 27 o 28, caracterizado en que las mezclas de acuerdo con z) son coextrudadas o extrudadas separadamente.
30. Un proceso según una de las reivindicaciones 27 a 29, caracterizado en que la mezcla o las mezclas de acuerdo con z) son extrudadas a través de un cabezal con al menos una perforación.
31. Un proceso según una de las reivindicaciones 27 a 30, caracterizado en que el extrudado se corta en trozos individuales.
32. Un proceso según una de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizado en que el extrudado tiene forma de filamento y se le da forma con ayuda de rodillos de calandrado rodando en direcciones opuestas, teniendo estos rodillos revestimientos con cavidades y estando las cavidades de un rodillo correspondientemente situadas frente a las cavidades del otro

rodillo, y se separan las formas de dosificación resultantes unas de otras.

257

33. Un proceso según una de las reivindicaciones 27 a 31, caracterizado en que el extrudado troceado se peletiza o se comprime en forma de comprimido.
34. Un proceso según una de las reivindicaciones 27 a 33, caracterizado en que como atmósfera de gas inerte se utiliza nitrógeno.

256

256

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación No. 06-030701

Clasificación Internacional (IPC): A61K 9/20, 31/485, 31/515, 31/5513

Concepto Técnico No: 04365

Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☐

No. Sol. Internacional PCT/EP2004/008792

Fecha de Presentación Internal. 05 de Agosto de 2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 32 a 62 y 69 como se radicó inicialmente
Folio 210 modificado

Reivindicaciones: Folios 63 a 70 como se radicó inicialmente
Folios 204 a 209 modificadas
Folios: 242 a 246 modificadas

Dibujo: Folios 203

Prioridad: Folios: 1
06 de Agosto de 2003, DE, 10336400.5

Respuesta del solicitante: Folios 160 a 202; Folios 233 a 241

2. Análisis de la Prioridad

La fecha de prioridad del 08 de Agosto de 2003 y su correspondiente documento, son aceptados para el estudio de patentabilidad.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: forma de administración a prueba de abuso

El problema planteado en esta solicitud es cómo obtener una forma de administración termoformada mediante extrusión, sin la alteración de la coloración, a prueba de abuso, con una dureza de al menos de 500N"

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma de administración termoformada mediante extrusión, sin la alteración de la coloración, a prueba de abuso, con una dureza de al menos de 500N.

4. De la solicitud de Patente

Descripción (artículo 28 D. 486)

La descripción cumple con el requisito de claridad o comprensión de acuerdo al art. 28 de la Decisión 486.

Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Realizadas las modificaciones por el solicitante al capítulo reivindicatorio, se encuentra que es claro y conciso y está lo suficientemente sustentado por la descripción, cumpliendo con el requisito de claridad, concisión y sustento en la descripción de acuerdo al art. 30 de la Decisión 486.

5. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

La solicitud presentada cumple con el requisito de unidad de invención.

6. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante corresponde a una invención.

7. Excepción a la patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

8. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (artículos 14 y 21 D 486)

El capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, es patentable.

9. Análisis de la(s) Oposición(es): (artículo 43 D. 486):

No se presentaron oposiciones durante el estudio de patentabilidad de la solicitud presentada

10. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 06 de Agosto de 2003

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 06/08/2003, no se encontraron documentos que divulguen los compuestos de la solicitud presentada

11. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Novedad (artículo 16 D486)

Una forma de administración termoconformada mediante extrusión, a prueba de abuso, al menos un polímero sintético seleccionado del grupo que consiste de óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos, con un peso molecular de al menos 0.5 millón en una cantidad dentro del rango desde 20

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

No se encontró dentro del estado de la técnica, tal como lo estipulado en el numeral 10, documento alguno que afecte el nivel inventivo.

La forma de administración termoconformada, tiene nivel inventivo porque al incluir dentro de las composiciones más cercanas del estado de la técnica, polímeros sintéticos (óxido de polietileno, óxido de polimetileno, óxido de polipropileno, copolímeros y mezclas de los mismos), en una cantidad dentro del rango desde 20 hasta 99.9% en relación con el peso total, y una dureza mayor a 500N; se logran formas de dosificación cuya pulverización no se puede realizar por métodos convencionales, de tal forma que dificulta, o previene el abuso posterior. Tal solución no es obvia, para el Experto en la Materia del estado de la técnica, ni se deriva fácilmente del Estado de la Técnica, demostrando que posee nivel inventivo de acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** la reivindicaciones: 1 a 33 (folios: 242 a 246).

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO No. 04365	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------	---