



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 09 - 070292

54. **TÍTULO** PREVENCIÓN DE LA SEPARACIÓN DEL AGONISTA OPIOIDE DEL
ANTAGONISTA OPIOIDE DESDE FORMAS DE DOSIFICACIÓN QUE COMPRENDEN EL AGONISTA
OPIOIDE Y EL ANTAGONISTA OPIOIDE

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/485

71. **SOLICITANTE** EURO CELTIQUE S.A.

DOMICILIO LUXEMBURGO

74. **APODERADO** LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

28 ABR. 2010
22. **BOGOTÁ, D.C.,**

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070292- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 10:26:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒ X

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ X NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____

Número 79.397.879 de TP 68.995 del C.S.J.
Bogotá

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Wolfgang FLEISCHER - Christian LEUNER - Sabine SCHERER

Dirección Posener Strasse 6 - Blauwiesenweg 65 - Lubentiusstrasse 2

Nacionalidad o Domicilio: Ingelheim - Frankfurt - Limburg-Dietkirchen (Alemania)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/050751

Fecha: 25/01/07

Publicación Internacional No. WO 2007/085637 A1

Fecha: 02/08/07

6

Título (54) FORMAS DE DOSIFICACION RESISTENTES A LA MANIPULACION

(Folios 8)

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/485

8

Prioridad

Si

☒ X

No

☐

(33) País de origen

COMUNIDAD
EUROPEA

(32) Fecha

27.01.2006

(31) Número de Solicitud

06001754.8

9

Comprobante de pago N°:

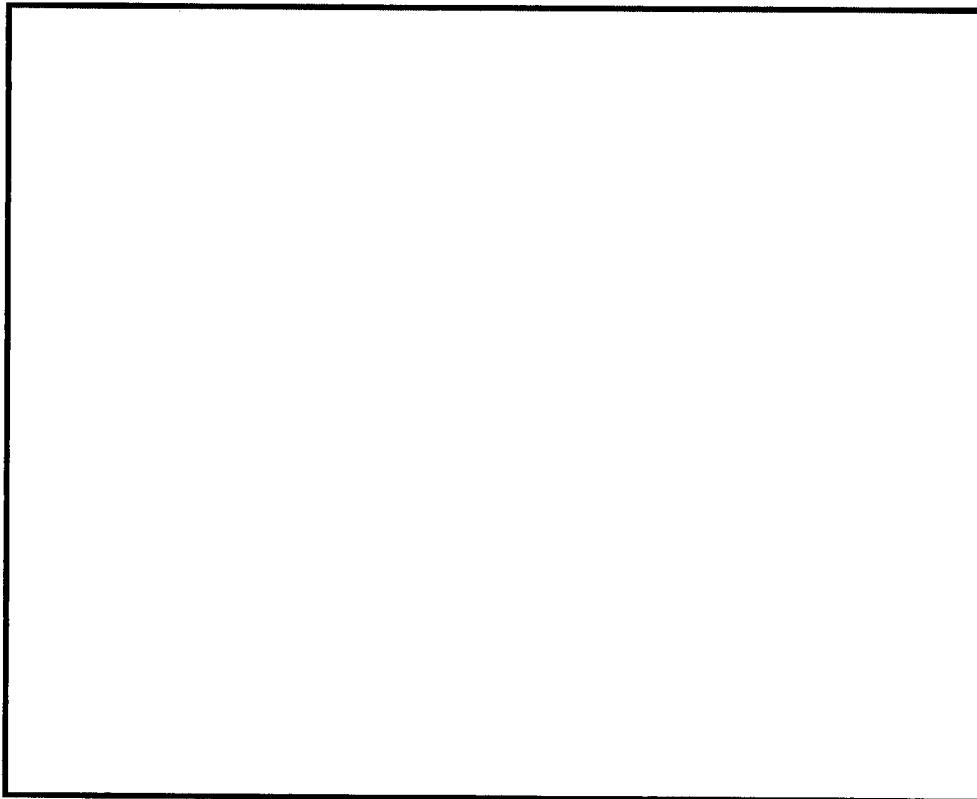
Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso **Copia auténtica**
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

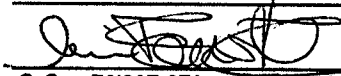
11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: 

C.C. 79'397.879

T.P. 68,995

de Bogotá

del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,709
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-070292- -00000-0000

Fecha: 2009-07-08 10:26:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 56

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6825276	07/07/2009	21,242,920.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

EXTRACTO PARA LA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

.(21).	No. SOLICITUD	.(51)	INT.CL:	A61K 31/485
.(22)	FECHA DE PRESENTACION #	.(71)	SOLICITANTE:	EURO-CELTIQUE S.A.
.(30)	PRIORIDAD			
.(31)	No. DE SOLICITUD	06001754.8	.(72)	INVENTORES:
				Wolfgang FLEISCHER
				Christian LEUNER
				Sabine SHERER
	PRESENTACION	Enero 27, 2006		
.(33)	PAIS	COMUNIDAD EUROPEA	.(74)	APODERADO:
				Luis Felipe Castillo-Gibsone

.(54) TITULO:
FORMAS DE DOSIFICACION RESISTENTES A LA MANIPULACION

.(57)

REIVINDICACIONES

- 1 El uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- 
- a) Triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero, o usando dos cucharas, donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas
 - b) Extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara usando 2 ml de agua de la llave hirviendo como agente extractor y un encendedor de cigarrillos como medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y
 - c) filtrar la solución usando algodón

Donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 20 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación

E 8199
E 8230

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) **EURO-CELTIQUE S.A.**

(1) **EURO-CELTIQUE S.A.**

1 Applicant's name

domiciliado en (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxemburgo / Luxemburgo

domiciled in (2)
122, Boulevard de la Petrusse
Luxembourg / Luxembourg

2 Applicant's Address

nombra al Dr. (3) **German Castillo Grau y/o Adriana**
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone.

hereby appoint Dr. (3) **German Castillo Grau and/or**
Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo
Gibsone

Leave blank

..... con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

..... With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

Applicant's signature

The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE:
in the "(Individual)", when
the signer is a natural
person; and in the
"(Corporations)", when is a
legal one. The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer.

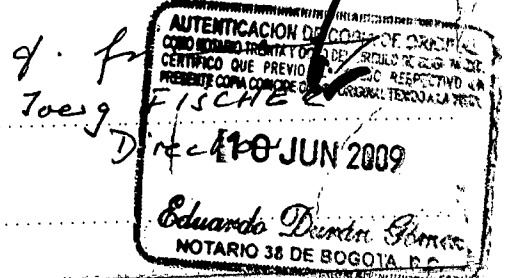
La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL: en la "(Indivi-
dual)", cuando el firmante
es una persona natural; y
en la de "(Sociedades)",
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano.

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4) **Zürich**
24 November 2009

(5)

Corporate Seal to be affixed



La declaración Notarial a la vuelta.
Notarial acknowledgement on other side.

DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los. . . . días del mes. . . . de 19. . . . comparecí. . . . personalmente ante mí, No-
tario Público. . . .
a quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es (son) la(s) persona(s) descritas y fir-
mante(s) del documento que precede, decla-
rando ante mí que otorga(n) el mismo para los
fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this. . . . day of. . . . 19. . . . personally
appeared before me, a Notary Public
to me known, and known to me be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed same
for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice. . . .
es auténtica; que el signatario desempeña
actualmente el cargo de
de
que tiene facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en
y actualmete existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de
Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público

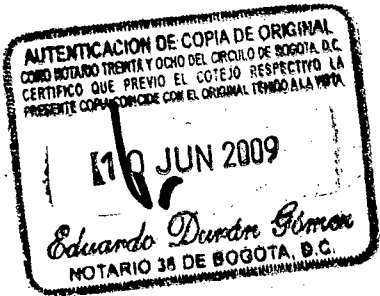
(Con legalización Consular)

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading
is authentic; that the signor at present fills the
post of
of
and that he is empowered to grant this power;
and that said company is domiciled in
and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of
all the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respetive
documents to which he, the Notary attests
Granted and signed in

Notary Public

(With Consular legalization)



Official Certification

Seen for authentication of the reverse side signature, acknowledged in our presence by
Mr. Georg Fischer, born 30.08.1951, citizen of Grosswangen LU, residing at
Frohbürgstrasse 21, 8832 Wollerau, according to his information,
who has identified himself by identity card.

This certification does not certify the contents of the document and confirm the validity of
the legal transaction.

Zurich, this 24. november 2004

B No. 3983
Fee: Fr. 20.--



NOTARIAT WIEDIKON-ZÜRICH

Andreas Widmer, Notariatsassistent

APOSTILLE / APOSTILHA
(Convenio de la Haya de 5 de octubre 1961)
(Convenção de Haia de 5 de Outubro de 1961)

1. Pais: Confederación Suiza, cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público

2. Ha sido firmado por
foi assinado por *Andreas Widmer*

3. Actuando en calidad de
na sua qualidade de *Notariatsassistent*

4. Se halla sellado/timbrado con/está provisto do selo/ carimbo do (da)
Notariat Wiedikon-Zürich

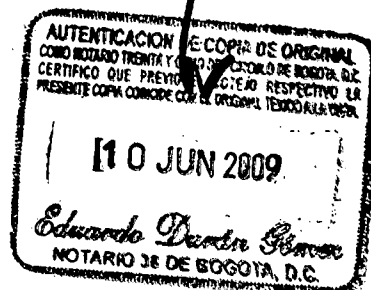
Certificado

5. En/em 8090 Zurich/Zurique 6. El/no día **25. Nov. 2004**

7. Por la Cancillería de Estado del cantón de Zurich
pela Chancelaria de Estado do Cantão de Zurique

8. Con el número/scb o No. *18882/2004*

Sello/timbre/selo/carimbo *Fr. 30.-* 10. Firma/Assinatura *L. Schärer*



EXTRAIT

EURO - CELTIQUE S.A.

Numéro d'immatriculation : B 17846

Date d'immatriculation/d'inscription : 19/11/1980

Dénomination(s) ou raison(s) sociale(s) :

EURO - CELTIQUE S.A.

Forme juridique : Société anonyme

Siège social :

122, Boulevard de la Pétrusse
L - 2330 Luxembourg

Indication de l'objet social : La société a pour objet l'acquisition, la vente, le dépôt et la gestion de brevets et de marques y compris la concession de licences. Société de Participations Financières. (*)

Capital social / fonds social :

Montant : 30.986,69 EUR

Etat de libération: Entièrement libéré

Date de constitution : 07/11/1980

Durée :

Illimitée

Administrateur(s)/gérant(s) :

Régime de signature statutaire : La société sera engagée par la seule signature d'un des administrateurs de la société.

Organe : Conseil d'administration

Nom : FISCHER Prénom(s) : Jörg

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

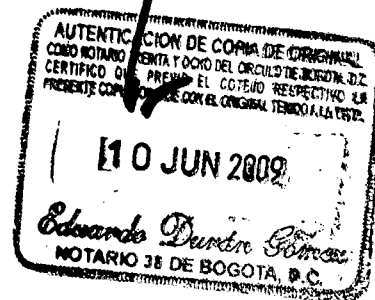
Im Tiergarten 7 - Postfach 770, CH - 8055 Zürich

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.



Nom : MITCHELL Prénom(s) : Christopher B.

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

15, North Audley Street, GB - W1K 6WZ Londres

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Nom : DOCHERTY Prénom(s) : Douglas

Fonction : Administrateur

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

14, Par-le-Ville Place, BER - HMJX Hamilton, Bermuda

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2010

Pouvoir de signature : Signature isolée d'un des administrateurs de la société.

Personne(s) chargée(s) du contrôle des comptes:

Nom : JONES Prénom(s) : Marc

Fonction : Commissaire

Adresse privée ou professionnelle de la personne physique :

122, Bd de la Pétrusse, L - 2330 Luxembourg

Durée du mandat : Déterminée

Date de nomination : 17/03/2005

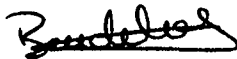
Jusqu'à l'assemblée générale qui se tiendra en l'année : 2006

(*) Extrait de l'inscription : Pour le détail prière de se reporter au dossier.

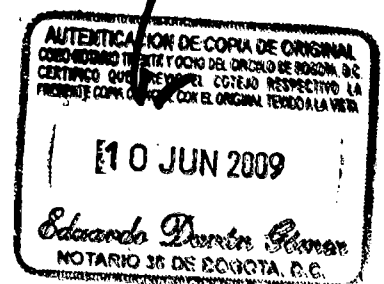
Pour extrait conforme

Luxembourg, le 19/04/2006

Pour le gestionnaire du registre de commerce et des sociétés



Nadia BOUDELIOU



19

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 065/06 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 17 DE MAYO DE 2006 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No.2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA.

Registro de Comercio y Sociedades R C S

Luxemburgo

EXTRACTO

EURO – CELTIQUE S.A.

Número de matrícula : B 17846

Fecha de matrícula/inscripción : 19/11/1980

Denominación(es) o razón(es) social(es) : EURO – CELTIQUE S.A.

Forma jurídica : Sociedad anónima

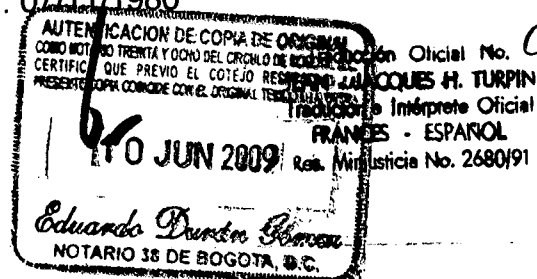
Sede social : 122, Boulevard de la Pétrusse
L – 2330 Luxemburgo

Indicación del objeto social : la sociedad tiene por objeto la adquisición, venta, radicación y gestión de patentes y marcas incluyendo la concesión de licencias. Sociedad de Participaciones Financieras.(*)

Capital social/fondo social : Monto: 30.986,69 Euros

Situación de liberación: Totalmente liberado

Fecha de constitución : 07/11/1980



Duración

: ilimitada

Administrador(es) / gerente(s)

: Régimen de firma estatutario:

la sociedad será comprometida por la sola firma de uno de los administradores de la sociedad.

Órgano

: Junta Directiva

Apellido: FISCHER

Nombre(s): Jörg

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

Im Tiergarten 7 – Postfach 770, CH – 8055 Zurich

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

Apellido: MITCHELL

Nombre(s): Christopher B.

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

15, North Audley Street, GB – W1K 6WZ Londres

Duración del mandato: Determinada

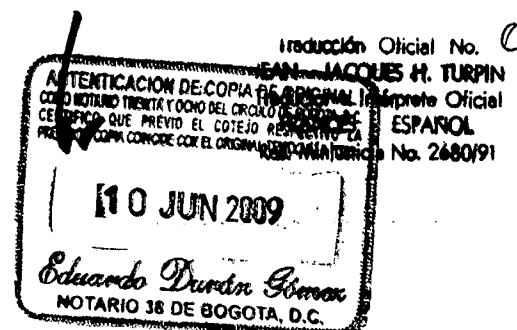
Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

2



12
Apellido: DOCHERTY Nombre(s): Douglas

Cargo: Administrador

Dirección personal o profesional de la persona natural:

14, Par-le-Ville Place, BER – HMJX Hamilton, Bermuda

Duración del mandato: Determinada

Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en el año 2010

Poder de firma: Firma aislada de uno de los Administradores de la compañía.

Persona(s) encargada(s) del control de las cuentas

Apellido: JONES Nombres: Marc

Cargo: Revisor fiscal

Dirección personal o profesional de la persona jurídica: 122, Boulevard de la

Pétrusse L – 2330 Luxemburgo

Duración del mandato: Terminada

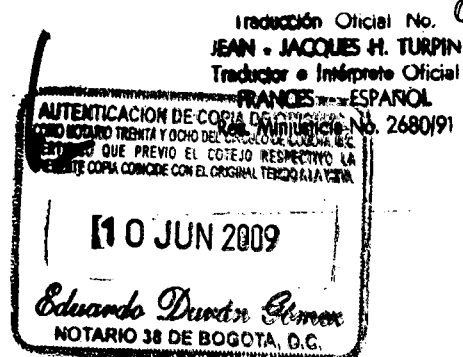
Fecha de nombramiento: 17/03/2005

Hasta la asamblea general la cual

tendrá lugar en 2006

(*): Extracto de la inscripción. Para los detalles, favor consultar el expediente.

Copia certificada, dada en Luxemburgo, el 19/04/2006. Por el administrador del registro de Comercio y Sociedades, firma ilegible de Nadia BOUDELIOU.



3

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. - País: Gran Ducado de Luxemburgo
- El presente documento público
2. - ha sido firmado por la Señora Boudeliou
3. - obrando en calidad de: funcionaria R.C.S.
4. - con sello de (en blanco)

CERTIFICADO

5. - En Luxemburgo
6. - El 21 de abril 2006
7. - Por el Ministerio de Relaciones Exteriores
8. - Bajo el número 13503A
9. - Solo/estampilla: Gran Ducado de Luxemburgo - Ministerio de Relaciones Exteriores
10. - Firma ilegible de Paul KIRTZ, Inspector Principal, Oficina de los Pasaportes, Visas y Legalizaciones.

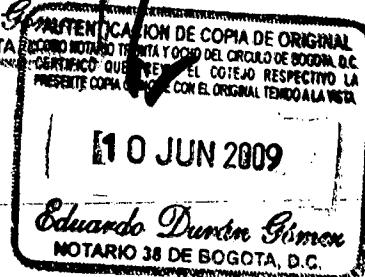
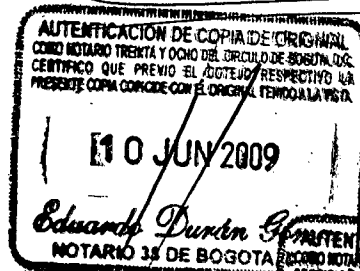
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 065/06

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., el 17 de mayo de 2006.

Traducción Oficial No.
JEAN-JACQUES H. TURPIN
Traductor e-Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2680/91



FORMAS DE DOSIFICACIÓN RESISTENTES A LA MANIPULACIÓN.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención está dirigida a la prevención del uso ilícito de formas de dosificación de agonistas opioides. La presente invención está dirigida en particular a la prevención del uso ilícito de formas de dosificación de oxicodona.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En algunas ocasiones, los productos farmacéuticos son sujetos de abuso. Por ejemplo, una dosis específica de agonista opioide puede ser más potente cuando se administra por vía parenteral comparada con la misma dosis administrada oralmente. Algunas formulaciones se pueden manipular para obtener el agonista opioide contenido en ellas para su uso ilícito. En algunas ocasiones, los drogadictos tratan de obtener efectos euforizantes al manipular las formulaciones con la droga para acelerar su comienzo de acción. Algunas veces, los drogadictos trituran las formulaciones de agonistas opioides de liberación controlada o son sometidas a una extracción con solventes para obtener el opioide contenido en ellas para una liberación inmediata luego de la administración oral o parenteral.

La forma más rudimentaria de lograr esto es triturando la forma de dosificación en un polvo fino para intentar hacer que el ingrediente activo esté más disponible. Los drogadictos orales mascan y/o tragan el material, y los drogadictos nasales trituran las formulaciones para su inhalación.

Además de las técnicas de "manipulación directa" mencionadas anteriormente, los drogadictos más decididos pueden usar además diferentes tipos de "química casera" para lograr aislar por completo el ingrediente activo desde una matriz de formulación. Un método involucra extracciones de un solo paso en un medio comúnmente disponible como agua o etanol o mezclas de los mismos.

Una cantidad efectiva de antagonista opioide puede usarse en las formas de dosificación de agonistas opioides para inducir la resistencia a la manipulación. Los antagonistas opioides tienen el efecto de antagonizar el efecto de los agonistas opioides. Las formas de dosificación oral terapéuticamente efectivas pero resistentes a la manipulación necesitan ser efectivas cuando se ES

usan correctamente y lo suficientemente ineficaces, es decir, que el agonista opioide no tenga un efecto suficiente cuando se use ilícitamente, por ejemplo al triturar y extraer la forma de dosificación para obtener un extracto del agonista opioide para su administración parenteral. Para prevenir el uso ilícito de una forma de dosificación que comprende una agonista opioide y un antagonista opioide para inducir la resistencia a la manipulación, se debe evitar la separación del agonista opioide del antagonista opioide al extraer la forma de dosificación.

La naloxona es un ejemplo de un conocido antagonista opioide que es útil para antagonizar el efecto de, por ejemplo, la oxicodona. La administración oral de la combinación Oxicodona/Naloxona da como resultado la liberación y absorción de ambos activos. Debido al elevado metabolismo de primer paso, la naloxona tiene sólo una baja biodisponibilidad oral, mientras que la Oxicodona es activa y está disponible sistémicamente. La forma de dosificación es efectiva cuando se usa para lo que fue prescrita, es decir cuando se usa oralmente en forma, por ejemplo, de una forma de dosificación de liberación controlada.

En una situación de abuso intravenoso o nasal, no existe metabolismo de primer paso. Ambos activos están disponibles sistémicamente y la Naloxona antagoniza la acción de droga de la Oxicodona. Por lo tanto, la combinación inhibe el abuso intravenoso y nasal.

Para prevenir el uso ilícito de las formas de dosificación que contienen la combinación de agonista opioide/antagonista opioide, se debe prevenir la separación del agonista opioide desde el antagonista opioide usando métodos de extracción comunes para los drogadictos, es decir "química casera".

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a la prevención de la separación del agonista opioide del antagonista opioide desde formas de dosificación que comprenden el agonista opioide y el antagonista opioide, mediante simples métodos de extracción, comúnmente usados por drogadictos.

Debido a la naturaleza ilegal de estas actividades, no existen métodos estándares de abuso de productos farmacéuticos. Las técnicas experimentales usadas en la presente están diseñadas a simular los métodos de abuso usados comúnmente.

La forma más rudimentaria de obtener el ingrediente activo es triturando la forma de dosificación en un polvo fino. Los métodos favoritos para manipular formas de dosificación orales que contienen opioides son el mal uso intravenoso y la extracción simple de un solo paso.

Un objetivo de la invención es prevenir la separación del agonista opioide del antagonista opioide desde una forma de dosificación que contiene el agonista opioide y el antagonista opioide, lo suficiente para no hacer atractivo el abuso.

Un objetivo de la invención es prevenir la extracción selectiva del agonista opioide desde la forma de dosificación que comprende el agonista opioide y el antagonista opioide.

La presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide, se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, que comprende al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide.

La diferencia en las cantidades relativas de agonista opioide y antagonista opioide extraídas mediante una prueba de extracción, basadas en las cantidades totales presentes en la forma de dosificación extraídas antes de la extracción, es útil para describir el nivel de separación del agonista opioide desde el antagonista opioide mediante la extracción. La diferencia (Δ puntos porcentuales de cantidades relativas extraídas) debería ser lo suficientemente pequeña para prevenir la euforia de acuerdo con lo que se esperaría de un abusador promedio, mediante la administración intravenosa del extracto o no debería haber diferencia o la cantidad relativa del antagonista extraído no debería ser mayor que la cantidad relativa del agonista extraído.

De acuerdo con una formulación, la invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos es suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, al agonista opioide y el antagonista opioide, se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en la forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada que comprende un material hidrofóbico que comprende al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de una agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada, que comprende el agonista opioide, mediante un procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero para comprimidos, o usando dos cucharas, donde la trituración se lleva a cabo por lo menos cuatro veces usando las cucharas, b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara, usando 2 ml de agua de la llave hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como un medio para calentar por el periodo necesario para hervir el agua, y c) filtrar la solución usando algodón, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en un cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 20 puntos porcentuales menos que la cantidad de peso porcentual del agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

De acuerdo con otra formulación, la invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos es suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, al agonista opioide y el antagonista opioide, se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en la forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada que comprende un material hidrofóbico que comprende al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de una agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada, que comprende el agonista opioide, mediante un procedimiento de extracción de un solo paso que

18

comprende los pasos de triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero para comprimidos, o usando dos cucharas, donde la tritución se lleva a cabo por lo menos cuatro veces usando las cucharas, extraer dicha formulación triturada en una cuchara usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como un medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y filtrar la solución usando algodón, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación que es mayor que 15 puntos porcentuales menos que la cantidad de peso porcentual del agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

De acuerdo con otra formulación, la invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos es suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide, se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en la forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico que comprende al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante un procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de triturar la formulación de 10 formas de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero para comprimidos, extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una vial de vidrio usando 100 ml de un solvente de extracción seleccionado de entre agua desionizada, ácido clorhídrico (2N) ácido acético (2N), solución de hidróxido de sodio (0,1N, 0,5N, 1N o 2N) y etanol (40%) y agitando por, al menos, 15 minutos a temperatura ambiente, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación que es mayor que 10 puntos porcentuales menos que la cantidad porcentual de peso del agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

De acuerdo con otra formulación, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad de terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de: calentar agua desionizada a 70°C, agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar por 15 minutos, separar el extracto, donde el antagonista opioide está presente y dicho extracto en una cantidad de peso porcentual, basado en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales menos que el la cantidad porcentual de peso del agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

El término "suficiente para antagonizar de manera sustancial una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide, se administran por vía intravenosa al mismo tiempo" significa que dicha administración intravenosa combinada no causa euforia en un drogadicto promedio.

El término "formulación de matriz de liberación controlada" se refiere a la composición que incluye materiales de liberación controlada y el opioide.

El término "formulación de matriz de liberación controlada sustancialmente homogénea" según se usa en la presente, se refiere a una formulación de matriz donde los compuestos de la formulación que forman la matriz que comprende el agonista opioide y el antagonista opioide, forma una mezcla uniforme de sustancias.

El término "forma de dosificación de liberación controlada" se refiere a la forma de administración que comprende la "formulación de matriz de liberación controlada". La forma de

dosificación puede estar en forma de dicha formulación comprimida en una tableta o comprimido, que opcionalmente contienen adyuvantes, o en forma de una cápsula que comprende dicha formulación en forma de multi particulados que opcionalmente contiene adyuvantes.

La presente invención divulgada en la presente, está destinada a abarcar el uso de cualquier sal farmacéuticamente aceptable del opioide. El término "sal opioide" se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del opioide. Cualquier formulación de la presente invención que se refiere a opioides, también está destinado a referirse a la sal opioide.

Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen pero que no se limitan a, son: sales metálicas como sal sódica, sal potásica, sal de cesio y similares; metales alcalinos térreos como la sal cálcica, sal de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos como clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos y similares; sales de ácidos orgánicos como formato, acetato, trifluoroacetato, maleato, tartrato y similares; sulfonatos como metansulfonato, bencensulfonato, p-toluensulfonato y similares; sales de amino ácidos como arginato, asparginato, glutamato y similares.

Los opioides usados de acuerdo a la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden originar enantiómeros, diastereómeros u otras formas esteroisoméricas. Adicionalmente, la presente invención está destinada a abarcar el uso de todas las formas posibles así como también sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Cuando los compuestos descritos en la presente contengan enlaces dobles olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, está destinado a incluir ambos isómeros geométricos E y Z. Así mismo, todos los tautómeros están destinados a ser abarcados por la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las figures 1 a 11 representan los resultados de las pruebas de extracción de los Ejemplos 1 y 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con una formulación, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que, al menos sea suficiente, para antagonizar sustancialmente una cantidad de terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero, o usando dos cucharas, donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara usando 2 ml de agua de la llave hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y
- c) filtrar la solución usando algodón,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 20 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 15 puntos porcentuales, con mayor preferencia mayor que 12 puntos porcentuales menos que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad de terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma

N
N

de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de una extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero de comprimidos o usando dos cucharas, donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer dicha formulación triturada en una cuchara usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y
- c) filtrar la solución usando algodón,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 10 puntos porcentuales, con mayor preferencia mayor que 7 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

En un aspecto adicional, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad de terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de una extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que

comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de 10 formas de dosificación usando un triturador de tabletas
- b) extraer dicha formulación triturada en una frasco de vidrio usando 100 ml de solvente de extracción seleccionado del grupo de agua desionizada, ácido clorhídrico (2N), ácido acético (2N), solución de hidróxido de sodio (0,1 N; 0,5 N; 1 N o 2 N) y etanol (40%) y agitar por al menos 15 minutos, a al menos a temperatura ambiente,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 10 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 5 puntos porcentuales, con mayor preferencia mayor que 3 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación. Preferentemente, la formación de dicho extracto se evita, aún cuando la agitación se realiza por 120 minutos. Preferentemente, la formación de dicho extracto además se evita cuando se usa agua desionizada como solvente de extracción y durante la extracción el agua desionizada se calienta a 50°C, preferentemente a 75°C y con mayor preferencia a 100°C por 5 minutos.

En un aspecto diferente, la presente invención está dirigida al uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de una extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

24

- a) calentar agua desionizada a 70°C
- b) agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar por 15 minutos
- c) separar el extracto

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 10 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

De acuerdo con la presente invención el agonista opioide se selecciona de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, bectramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normofina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaverato, pantazocina, fenadoxona, fenomorfan, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y mezclas de los mismos y similares, preferentemente de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona.

De acuerdo con la invención el antagonista opioide se selecciona del grupo de naloxona, naltrexona y nalorfina.

De acuerdo a una formulación preferida de la invención, el agonista opioide es clorhidrato de oxicodona y el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona usados en una razón de cantidad 2:1.

De acuerdo con la invención la forma de dosificación comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico que incluye al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o ácido grado, y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide.

Preferentemente, el material hidrofóbico es una alquilcelulosa, especialmente etilcelulosa.

Preferentemente, la cantidad de material hidrofóbico, de preferencia alquilcelulosa, de mayor preferencia etilcelulosa, es menos de 20% (por peso), preferentemente menos de 15% (por peso), con mayor preferencia menos de 10% (por peso) pero menos de 5% (por peso) de la formulación de matriz de liberación controlada. La alquilcelulosa puede usarse en forma de partículas o dispersiones acuosas de alquilcelulosa.

En el caso de las partículas de etilcelulosa, la etilcelulosa tiene preferentemente una viscosidad en el rango de 3 a 110 cP, cuando se mide en una solución al 5% a 25°C en un viscosímetro Ubbelohde con un solvente de 80% de tolueno y 20% de alcohol. Preferentemente, la viscosidad está en el rango de 18 a 110 cP y con mayor preferencia en el rango 41 – 49 cP. Una etilcelulosa apropiada se encuentra disponible en Dow Chemical Company bajo el nombre de EthocelTM Standard 45.

En el caso de las dispersiones acuosas de etilcelulosa, se prefiere una dispersión de etilcelulosa de 20 cP con dibutil/sebacato, hidróxido de amonio, ácido oleico y sílice anhidro coloidal, que está disponible bajo el nombre comercial de SurleaseTM E-7-7050.

De acuerdo con la presente invención, el polímero hidrofóbico se usa en combinación con al menos un segundo material de matriz de liberación controlada seleccionada de alcoholes alifáticos C₁₂ a C₃₆ y los correspondientes ácidos alifáticos, preferentemente alcohol estearílico, alcohol cetílico y alcohol cetostearílico y los correspondientes ácido esteáricos y palmítico y mezclas de los mismos, donde, preferentemente, la cantidad de alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ o ácido alifático es al menos 5%, con mayor preferencia al menos 10% (por peso), de mayor preferencia al menos 15% (por peso) y con mayor preferencia 20% a 25% (por peso) de la formulación de matriz de liberación controlada.

La forma de dosificación puede comprender, además del polímero hidrofóbico, preferentemente alquil (etil) celulosa, y el alcohol alifático o ácido alifático, materiales de relleno y sustancias/adyuvantes adicionales como ayudantes para granulación, lubricantes, tinturas, agentes fluidificantes y plastificantes.

La lactosa, glucose o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, celatosa, alcoholes de azúcar como sorbitol o manitol, sales cálcicas polisolubles como hidrogenfosfato de calcio, difosfato o trifosfato de calcio pueden usarse como materiales de relleno.

La povidona puede usarse como ayudante para la granulación.

El sílice de alta dispersión (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido de magnesio y estearato de magnesio o calcio pueden usarse como agentes fluidificantes o lubricantes.

Preferentemente, el estearato de magnesio y/o estearato de calcio pueden usarse como lubricantes. Adicionalmente, de preferencia se pueden usar grasas como el aceite de castor hidratado.

De acuerdo con ciertas formulaciones, una formulación especialmente preferida es aquella que comprende etilcelulosa, alcohol estearílico, estearato de magnesio como lubricante, lactosa como material de relleno y povidona como ayudante para la granulación.

Especialmente ventajosa es la producción de la formulación de matriz de liberación controlada homogénea o etapas preliminares de la misma, las que están de acuerdo con la invención, mediante la tecnología de extrusión.

En una formulación preferida, las formulaciones farmacéuticas o las etapas preliminares de las mismas se producen mediante extrusión por fusión con extrusores co-rotativos o extrusores contra rotativos de doble tornillo. Otra formulación preferida es la producción mediante la extrusión con extrusores que comprenden uno o más tornillos. Estos extrusores pueden contener además elementos amasadores.

22

La extrusión es además un proceso de producción bien establecido en la tecnología farmacéutica y es bien conocido para una persona capacitada en la técnica. Una persona capacitada en la técnica está muy conciente que durante el proceso de extrusión, diversos parámetros, como la tasa de alimentación, la velocidad del tornillo, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas del extrusor (si está disponible), el contenido de agua, etc., pueden ser variados para producir productos con las características deseadas.

Los parámetros mencionados anteriormente dependerán del tipo específico del extrusor usado. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las que se funden los componentes de la formulación de la invención pueden estar entre 40 a 120°C, preferentemente entre 50 a 100°C, de mayor preferencia entre 50 a 90°C, aún con mayor preferencia entre 50 a 70°C y con mayor preferencia entre 50 a 65°C, especialmente si se usa extrusores contra rotativos de tornillos gemelos (como un Leistritz Micro 18 GGL). La persona capacitada en la técnica está bien conciente que no todas las zonas de calentamiento tienen que ser calentadas.

Particularmente, detrás del alimentador donde se mezclan los componentes, puede ser necesario un enfriamiento a alrededor de 25°C. La velocidad del tornillo puede variar entre 100 a 500 revoluciones por minuto (rpm), preferentemente entre 100 a 250 rpm, de mayor preferencia entre 100 a 200 rpm y con mayor preferencia alrededor de 150 rpm, particularmente si se usan extrusores contra rotación de tornillos gemelos (como un Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la boquilla puede seleccionarse según las necesidades. El diámetro de la boquilla de los extrusores usados comúnmente es, generalmente, entre 1 a 10 mm, preferentemente entre 2 a 8 mm y con mayor preferencia entre 3 a 5 mm. La razón de la longitud versus el diámetro del tornillo de los extrusores que pueden usarse para la producción de preparaciones de la invención es normalmente alrededor de 40: 1.

Generalmente, las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que seleccionarse de manera que ninguna temperatura pueda destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La tasa de alimentación y la velocidad del tornillo se seleccionan de manera que los compuestos farmacéuticamente activos se liberen desde las preparaciones producidas mediante extrusión en una manera sostenida, independiente e invariable. Si por ejemplo, la tasa de alimentación se aumenta, la velocidad del tornillo puede que tenga que aumentarse en consecuencia para asegurar el mismo retraso.

26

La persona capacitada en la técnica sabe que todos los parámetros mencionados anteriormente dependen de las condiciones de producción específica (tipo de extrusor, geometría de los tornillos, número de componentes, etc.) y puede tener que adaptarse de manera que las preparaciones producidas por extrusión proporcionen la liberación requerida.

Preferentemente, el alcohol alifático C_{12} a C_{36} o ácido alifático se funde y la etilcelulosa puede disolverse en dicho alcohol alifático C_{12} a C_{36} o ácido alifático durante el proceso de extrusión por fusión para aumentar la homogeneidad.

De acuerdo con una formulación preferida de la invención, la etilcelulosa se usa en una cantidad menor que 10% (por peso) pero más que 5 % (por peso) de la formulación de matriz y alcohol alifático C_{12} a C_{36} es alcohol esteárico usado en una cantidad de entre 20% y 25% (por peso) y el agonista opioide es clorhidrato de oxicodona y el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona que está presente en la forma de dosificación en una razón de cantidad de 2:1 y la formulación matriz de liberación controlada se prepara mediante un proceso de extrusión por fusión.

De acuerdo con la invención, la formulación de matriz de liberación controlada resultante puede usarse en forma de multi particulados o de formulaciones pueden formarse en comprimidos. Los multi particulados o el comprimido pueden estar recubiertos por una película. El recubrimiento de película puede proporcionar una liberación controlada adicional. En formulaciones preferidas el recubrimiento de película no proporciona liberación controlada adicional.

La invención está descrita además, por medio de un clorhidrato de oxicodona/clorhidrato de naloxona con una razón de cantidad de 2:1, a saber 10mg/5mg y 40mg/20mg. Sin embargo, se debería entender que la siguiente descripción es sólo ilustrativa y no debería tomarse, de modo alguno, como restricción de la invención.

La preparación de las formas de dosificación de Oxicodona/Naloxona comprenden 10mg/5mg y 20mg/40mg clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona.

29

EJEMPLO 1

La forma de dosificación de oxicodona/naloxona comprende 10 mg de clorhidrato de oxicodona y 5 mg de clorhidrato de naloxona.

Componente	peso [mg/comprimido]
Clorhidrato de oxicodona ¹⁾	10,50
correspondiente a	
Clorhidrato de oxicodona anhidro	10,00
Componente	peso [mg/comprimido]
clorhidrato de naloxona dihidrato	5,45
correspondiente a	
Clorhidrato de naloxona anhidro	5,00
Povidona K30	5,00
Etilcelulosa 45 cp	10,00
Alcohol estearílico	25,00
Monohidrato de lactosa	64,25
Talco	2,50
Estearato de Magnesio	1,25
recubrimiento de película opadry II HP blanco -85F18422°	3,72

1) calculado en base al contenido de humedad esperado
° composición cualitativa ver Tabla 1

EJEMPLO 2

La forma de dosificación de oxicodona/naloxona comprende 40 mg de clorhidrato de oxicodona y 20 mg de clorhidrato de naloxona.

Componente	peso [mg/comprimido]
Clorhidrato de oxicodona ¹⁾	42,00

30

correspondiente a	
Clorhidrato de oxicodona anhidro	40,00
clorhidrato de naloxona dihidrato	21,80
correspondiente a	
Clorhidrato de naloxona anhidro	20,00
Componente	peso [mg/comprimido]
Povidona K30	14,50
Etilcelulosa 45 cp	24,00
Alcohol estearílico	59,00
Monohidrato de lactosa	109,00
Talco	5,00
Estearato de Magnesio	2,5
recubrimiento de película opadry II HP amarillo -85F32109°	8,33

- 2) calculado en base al contenido de humedad esperado
- ° composición cualitativa ver Tabla 1

TABLA 1:

Composición cualitativa del recubrimiento de película

Opadry II HP	blanco 85F18422	rosado 85F24151	amarillo 85F32109	Referencia al Estándar
Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado	+	+	+	Ph. Eur. *
Dióxido de titanio (E 171)	+	+	+	Ph. Eur. *
Macrogol 3350	+	+	+	Ph. Eur. *
Talco	+	+	+	Ph. Eur. *
Óxido de fierro rojo (E 172)		+		NF* /EC Directive
Óxido de fierro amarillo (E 172)			+	NF* /EC Directive
				* Edición actual

Las formas de dosificación descritas anteriormente se prepararon mediante extrusión por fusión.

h

El clorhidrato de oxicodona y el clorhidrato de naloxona se mezclan con povidona, etilcelulosa, alcohol estearílico y lactosa, la mezcla se tamiza para remover aglomerados y se mezcla nuevamente. La mezcla es extruida por fusión utilizando un extrusor de tornillos gemelos calentado para formar hebras que son molidas para producir gránulos. Los gránulos se mezclan con talco y estearato de magnesio, se comprimen en comprimidos con forma de cápsula que luego son recubiertos con película.

PRUEBAS DE MANIPULACIÓN

Materiales Usados

Jeringas de 2ml	Agujas para inyección
DB Plastipak™	(0,90x40mm)
Batch 0502018	100 Sterican®
	Batch 98K2982510
	B/Braun Melsungen/Germany

Algodón
Lohmann Rauscher
Batch 1055314
Rengsdorf, Germany

Triturador de Tabletas ACU-Med
Health Enterprises, Inc.
North Attleboro, MA 02760, USA

Triturador de Tabletas EZ-SWALLOW™
American Medical Industries
Dell Papids, USA

Mortero de Comprimidos
Medi-Globe® Vertriebs GmbH
Eppstein, Germany

27

Pruebas de Extracción:

1) (Intravenoso) Los métodos para evaluar la técnica intravenosa que involucra la trituración de un comprimido del Ejemplo 1 o 2, seguido de la extracción en una pequeña cantidad de agua. La solución resultante fue llevada luego a una jeringa para insulina. La trituración de los comprimidos se logró al usar diferentes trituradores de tabletas y cucharas de acero inoxidable.

Usando un procedimiento de extracción por calentamiento, los opioides se extraen desde el material triturado. El procedimiento requirió 2 ml de agua, agua de la llave o agua desionizada (agua D), un encendedor de cigarrillos para calentar la solución en la cuchara, algodón para filtrar la solución y jeringas para insulina para transferir el filtrado a un matraz para su análisis. Cada experimento se repitió tres veces.

La cantidad de oxicodona y naloxona extraída desde el material se evaluó usando un método de HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó en base a la cantidad total de oxicodona y naloxona en el comprimido que se determinó al principio de las pruebas.

2) (extracción simple) Para simular la manipulación del producto mediante una extracción simple, la forma de dosificación se trituró (10 comprimidos o Ejemplo 1 o 2/experimento) con un triturador de tabletas, se combinó con 100 ml de un solvente de extracción (medio de agua D, ácido, básico y 40% de etanol), se calentó a una temperatura específica, se agitó por 15 minutos y 120 minutos y se analizó para determinar su nivel de extractibilidad. Cada experimento se repitió 3 veces.

La cantidad de oxicodona y naloxona extraída desde el material se evaluó usando un método de HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó en base a la cantidad total de oxicodona y naloxona que se determinó al principio de las pruebas.

3) (prueba adicional) Para simular el efecto de tragar la forma de dosificación intacta con una bebida no alcohólica, caliente, se calentó agua desionizada (agua D) a 70°C, el comprimido intacto del Ejemplo 1 o 2 se agregó y se agitó por 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la solución turbia se transfirió a un matraz y se midió para determinar su pH. Cada experimento se repitió 3 veces.

La cantidad de oxicodona y naloxona extraída desde el material (solución turbia) se evaluó usando un método de HPLC de ensayo con detección UV a una longitud de onda de 230 nm. El porcentaje de recuperación se calculó en base a la cantidad total de oxicodona y naloxona que se determinó al principio de las pruebas.

Los detalles de los procedimientos de prueba se resumen en la Tabla 2 abajo.

TABLA 2

Manipulación Técnica	Equipo Requerido	Conocimiento Requerido	Forma de Dosificación Tratamiento	Extracción Tiempo	Solvente(s) de Extracción	Extracción Temperatura (°C)
1) (Intravenosa)	Cucharas, triturador de tabletas, Jeringa Encendedor, Algodón	Simple	Triturado	Tiempo necesario para hervir	Agua	100 (hirviendo)
2) Simple Extracción	Triturador de Tabletetas, Vaso de Agitación de vidrio, Baño de Agua, Termómetro	Levemente Más Avanzados	Triturado	15 minutos, 2 horas	Agua 40% etanol, HCl 2N, CH ₃ COOH 2N, NaOH 0.1N, 0.5N, 1N, 2N	TA, 50, 75, 100 TA TA TA TA
3) Prueba Adicional	Vaso de Vidrio, Baño de Agua, Termómetro	Simple	Intacto	15 minutos,	Agua	70

Los resultados de las pruebas son como sigue.

Resultados de pruebas “intravenosas” usando el Ejemplo 1

Método de Trituración	Agua	% de recuperación de Oxycodona*	% de recuperación de Naloxona*	Δ puntos porcentuales

74

Triturador de Tabletas, ACU-MED	Agua de la Llave	67	56	11
Mortero de Comprimido	Agua de la Llave	69	58	11
Triturador de Tabletas, EZ-SWALLOW	Agua de la Llave	68	58	10
Triturador de Tabletas, ACU-MED	Agua D	78	72	6
Mortero de Comprimidos	Agua D	72	67	5
Triturador de Tabletas, EZ-SWALLOW	Agua D	69	64	5
Dos cucharas (Triturados 4 veces)	Agua de la Llave	75	63	12
Dos cucharas (Triturados 8 veces)	Agua de la Llave	72	60	12
Dos cucharas (Triturados 4 veces)	Agua D	80	74	6
Dos cucharas (Triturados 8 veces)	Agua D	82	75	7

• Promedio de 3 replicados

Los resultados se presentan además en las Figuras 1 y 2.

Resultados de pruebas “intravenosas” usando el Ejemplo 2

Método de Trituración	Agua	% de recuperación de Oxycodona*	% de recuperación de Naloxona*	Δ puntos porcentuales
Triturador de Tabletas, ACU-MED	Agua de la Llave	73	66	7
Mortero de Comprimidos	Agua de la Llave	67	61	6
Método de Trituración	Agua	% de recuperación de Oxycodona*	% de recuperación de Naloxona*	Δ puntos porcentuales
Triturador de Tabletas, EZ-SWALLOW	Agua de la Llave	66	59	7
Triturador de Tabletas, ACU-MED	Agua D	76	72	4
Mortero de Comprimidos	Agua D	68	65	3
Triturador de Tabletas, EZ-SWALLOW	Agua D	70	67	3
Dos cucharas (Triturados 4 veces)	Agua de la Llave	77	69	8

35

Dos cucharas (Triturados 8 veces)	Agua de la Llave	74	66	8
Dos cucharas (Triturados 4 veces)	Agua D	76	69	7
Dos cucharas (Triturados 8 veces)	Agua D	79	76	3

Promedio de 3 replicados

Los resultados se presentan además en las Figuras 3 y 4.

Resultados de pruebas de “extracción simple” usando el Ejemplo 1

Solvente	Temperatura/ Tiempo	Agitación/Tiempo	PH (Prueba- solución)	% de recuperación de	% de recuperación de	Δ puntos porcentual es
Agua D	TA	15min	6,9	68	69	1
Agua D	TA	120min	6,9	98	99	1
Agua D	50°C/5min	15min	7,0	84	84	0
Agua D	50°C/5min	120min	7,0	99	100	1
Agua D	75°C/5min	15min	7,2	98	97	1
Agua D	75°C/5min	120min	7,0	98	98	0
Agua D	100°C/5min	15min	7,2	98	95	3
Solvente	Temperatura/ Tiempo	Agitación/Tiempo	PH (Prueba- solución)	% de recuperación de	% de recuperación de	Δ puntos porcentual es
Agua D	100°C/5min	120min	7,2	99	96	3
HCl 2N,	TA	15min	no medible (fuera de rango)	75	75	0
HCl 2N,	TA	120min	no medible (fuera de rango)	98	100	2
40% Etanol	TA	15min	6,6	58	58	0
40% Etanol	TA	120min	6,6	100	99	1
CH ₃ COOH 2N	TA	15min	2,1	78	79	1
CH ₃ COOH 2N	TA	120min	2,1	100	102	2
NaOH 2N	TA	15min	13,8	12	76	64
NaOH 2N	TA	120min	13,8	12	77	65

76

NaOH 1N	TA	15min	13,7	9	52	53
NaOH 1N	TA	120min	13,7	12	68	56
NaOH 0,5N	TA	15min	13,5	8	51	43
NaOH 0,5N	TA	120min	13,5	12	71	59
NaOH 0,1N	TA	15min	13,0	15	43	28
NaOH 0,1N	TA	120min	12,9	20	67	47

Promedio de 3 replicados

Los resultados se presentan además en las Figuras 5 y 7.

Resultados de pruebas de “extracción simple” usando el Ejemplo 2

Solvente	Temperatura/ Tiempo	Agitación/Tiempo	PH (Prueba- solución)	% de recuperación de	% de recuperación de	Δ puntos porcent
Agua D	TA	15min	6,7	82	83	1
Agua D	TA	120min	6,7	96	96	0
Agua D	50°C/5min	15min	6,7	90	90	0
Agua D	50°C/5min	120min	6,6	98	98	0
Agua D	75°C/5min	15min	6,9	97	95	2
Agua D	75°C/5min	120min	6,9	99	97	2
Agua D	100°C/5min	15min	7,0	98	95	3
Agua D	100°C/5min	120min	7,1	98	95	3
HCl 2N,	TA	15min	no medible (fuera de rango)	65	65	0
HCl 2N,	TA	120min	no medible (fuera de rango)	98	99	1
40% Ethanol	TA	15min	6,6	79	80	1
40% Ethanol	TA	120min	6,6	97	98	1
CH ₃ COOH 2N	TA	15min	2,1	84	84	0
CH ₃ COOH 2N	TA	120min	2,1	99	99	0
NaOH 2N	TA	15min	13,8	4	53	49
NaOH 2N	TA	120min	13,8	4	63	59

NaOH 1N	TA	15min	13,7	6	60	54
NaOH 1N	TA	120min	13,7	6	85	79
NaOH 0,5N	TA	15min	13,4	6	54	48
NaOH 0,5N	TA	120min	13,4	6	83	77
Solvente	Temperatura/ Tiempo	Agitación/Tiempo	PH (Prueba- solución)	% de recuperación de	% de recuperación de	Δ puntos porcent
NaOH 0,1N	TA	15min	12,8	9	46	87
NaOH 0,1N	TA	120min	12,7	10	76	66

Promedio de 3 replicados

Los resultados se presentan además en las Figuras 8 y 10.

Resultados de prueba “prueba adicional”

Forma de Dosificación Intacta	PH (Prueba-solución)	% de recuperación de Oxycodona*	% de recuperación de Naloxona*	Δ puntos porcentuales
Ejemplo 1	6,8	99	90	9
Ejemplo 2	6,9	96	94	4

Promedio de 3 replicados

Los resultados se presentan además en la Figura 11.

Los resultados de todos los experimentos confirman que el abuso callejero típico, es decir la separación de la oxycodona de la naloxona desde los comprimidos oxycodona/naloxona no es posible. La diferencia en la cantidad relativa de oxycodona y naloxona extraídas por la prueba, basado en la cantidad presente en los comprimidos extraídos (Δ puntos porcentuales) es pequeña en casos donde se extrae una cantidad relativamente mayor de oxycodona.

No es posible separar los componentes oxycodona y naloxona del otro mediante la extracción simple y/o diferentes métodos de trituración.

38

La tasa de recuperación de ambas sustancias es comparable en todos los ejemplos, excepto la extracción simple en medios básicos. En estos experimentos, se puede observar, que la concentración de oxicodona extraída es significativamente menor que la naloxona. Después de la filtración, la masa remanente no es usable para cualquier actividad de abuso convencional. Contiene además la matriz del comprimido y la oxicodona está remojada con una sustancia cáustica fuerte. Probablemente, un procedimiento de purificación no será practicable en la calle porque esto dependería de la habilidad para realizar una extracción avanzada.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero, o usando dos cucharas, donde la trituración se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer la formulación triturada de una forma de dosificación en una cuchara usando 2 ml de agua de la llave hirviendo como agente extractor y un encendedor de cigarrillos como medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y
- c) filtrar la solución usando algodón,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 20 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

2. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque sirve para prevenir la formación de un extracto, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 12

puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

3. El uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad de terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de una extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de una forma de dosificación usando un triturador de tabletas o un mortero de comprimidos, o usando dos cucharas, donde la trituration se lleva a cabo al menos 4 veces usando las cucharas,
- b) extraer dicha formulación triturada en una cuchara usando 2 ml de agua desionizada hirviendo como agente de extracción y un encendedor de cigarrillos como medio para calentar por un periodo necesario para hervir el agua, y
- c) filtrar la solución usando algodón,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

4. El uso de acuerdo con la Reivindicación 1, CARACTERIZADO porque sirve para prevenir la formación de un extracto, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual, basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 10 puntos porcentuales, preferentemente mayor que 7

puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

5. El uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide, mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) triturar la formulación de 10 formas de dosificación usando un triturador de tabletas
- b) extraer dicha formulación triturada en una frasco de vidrio usando 100 ml de solvente de extracción seleccionado del grupo de agua desionizada, ácido clorhídrico (2N), ácido acético (2N), solución de hidróxido de sodio (0,1 N; 0,5 N; 1 N o 2 N) y etanol (40%) y agitar por al menos 15 minutos al menos a temperatura ambiente,

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 10 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

6. El uso de acuerdo con la Reivindicación 5, CARACTERIZADO porque sirve para prevenir la formación de un extracto, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 5 puntos porcentuales o mayor que 3 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

7. El uso de acuerdo con las Reivindicaciones 5 o 6 para prevenir la formación de un extracto, CARACTERIZADO porque la agitación se realiza por 120 minutos.

8. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 5 a 7 para prevenir la formación de un extracto, CARACTERIZADO porque se usa agua desionizada como solvente de extracción y durante la extracción el agua desionizada se calienta a 50°C, preferentemente 75°C y con mayor preferencia 100°C por 5 minutos.

9. El uso de una cantidad de un antagonista opioide en una cantidad que al menos sea suficiente para antagonizar sustancialmente una cantidad terapéutica de agonista opioide cuando ambos, el agonista opioide y el antagonista opioide se administran por vía intravenosa al mismo tiempo, en forma de una forma de dosificación de liberación controlada que comprende una formulación de matriz de liberación controlada homogénea que comprende un material hidrofóbico, incluyendo al menos un polímero hidrofóbico y al menos un alcohol graso o un ácido graso y la cantidad declarada terapéutica de un agonista opioide y la cantidad declarada suficiente de antagonista opioide, para prevenir la formación de un extracto de dicha formulación de matriz de liberación controlada que comprende el agonista opioide mediante el procedimiento de extracción de un solo paso que comprende los pasos de:

- a) calentar agua desionizada a 70°C
- b) agregar la formulación intacta de una forma de dosificación y agitar por 15 minutos
- c) separar el extracto

donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 15 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

10. El uso de acuerdo con la Reivindicación 9, CARACTERIZADO porque sirve para prevenir la formación de un extracto, donde el antagonista opioide está presente en dicho extracto en una cantidad de peso porcentual basada en la cantidad total de antagonista opioide en la forma de dosificación, que es mayor que 10 puntos porcentuales menor que la cantidad de peso porcentual de agonista opioide presente en el extracto, basado en la cantidad total de agonista opioide en la forma de dosificación.

11. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque las formulaciones se preparan mediante un paso de extrusión por fusión para formar una matriz homogénea.

12. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el opioide se selecciona de alfentanil, alilprodina, alfaprodina, anileridina, bencilmorfina, becitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, desomorfina, dextromoramida, dezocina, diampromida, diamorfona, dihidrocodeína, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetil, dipipanona, eptazocina, etoheptazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, etorfina, dihidroetorfina, fentanil y derivados, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levorfanol, levofenacilmorfano, lofentanil, meperidina, meptazinol, metazocina, metadona, metopona, morfina, mirofina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, nalorfina, nalbufeno, normofina, norpipanona, opio, oxicodona, oximorfona, papaverato, pantazocina, fenadoxona, fenomorfano, fenazocina, fenoperidina, piminodina, piritramida, profeptazina, promedol, properidina, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores y mezclas de los mismos y similares, preferentemente de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona u oximorfona.

13. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el antagonista opioide se selecciona del grupo de naloxona, naltrexona y nalorfina.

14. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el agonista opioide es clorhidrato de oxicodona y el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona.

15. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el agonista opioide es clorhidrato de oxicodona y el antagonista opioide es clorhidrato de naloxona que están presente en la forma de dosificación en una razón de cantidad de 2:1.

16. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el polímero hidrofóbico es una alquilcelulosa, preferentemente, etilcelulosa.

17. El uso de acuerdo con la Reivindicación 16, CARACTERIZADO porque la cantidad de alquilcelulosa, preferentemente etilcelulosa, es menos de 20% (por peso), preferentemente menos de 15% (por peso), con mayor preferencia menos de 10% (por peso) pero menos de 5% (por peso) de la formulación de matriz de liberación controlada.

18. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque el alcohol graso o el ácido graso se selecciona de alcoholes alifáticos C₁₂ a C₃₆ o ácidos, preferentemente, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol cetoestearílico, ácido esteárico, ácido palmítico y mezclas de los mismos.

19. El uso de acuerdo con la Reivindicación 18, CARACTERIZADO porque la cantidad de alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ o ácido es al menos 5%, con mayor preferencia al menos 10% (por peso), de mayor preferencia al menos 15% (por peso) y el de mayor preferencia 20% a 35% (por peso) de la formulación de matriz.

20. El uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, CARACTERIZADO porque la cantidad de etilcelulosa es menor que 10% (por peso) de la formulación de matriz, además comprende alcohol estearílico en una cantidad entre 20% y 25% (por peso) y clorhidrato de oxicodona y clorhidrato de naloxona en una razón de cantidad de 2:1.

RESUMEN

Formulaciones de liberación controlada resistentes a la manipulación

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 1
Resistencia a la Manipulación
Estudio-Diseño: Intravenoso (Triturador de Tabletas)

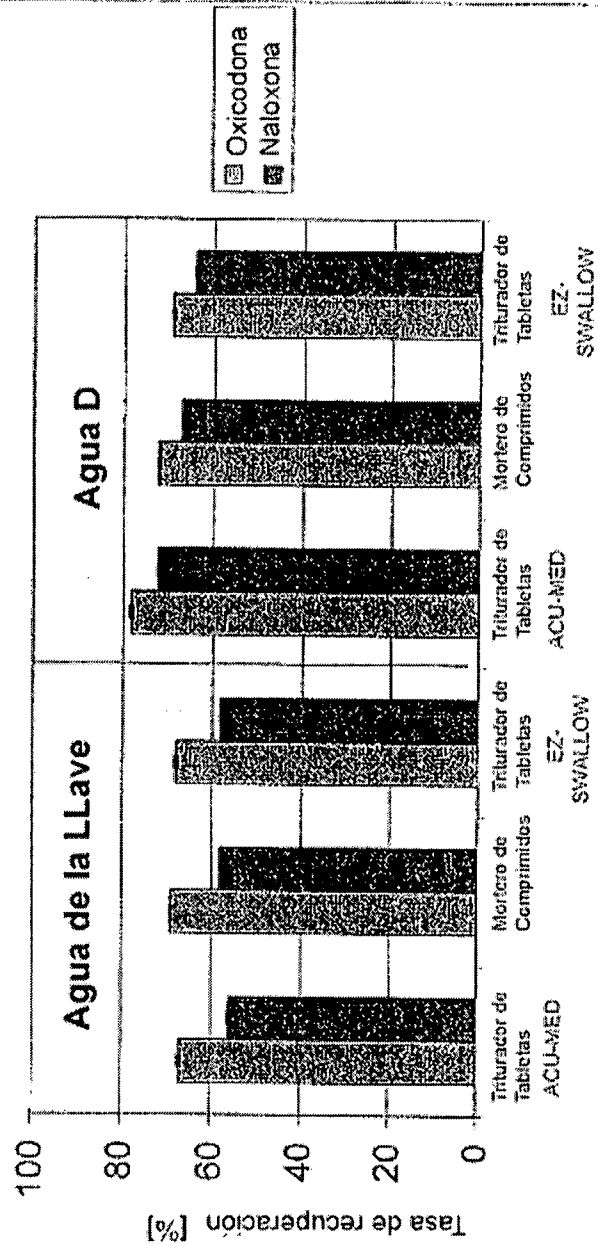


Fig. 1

26

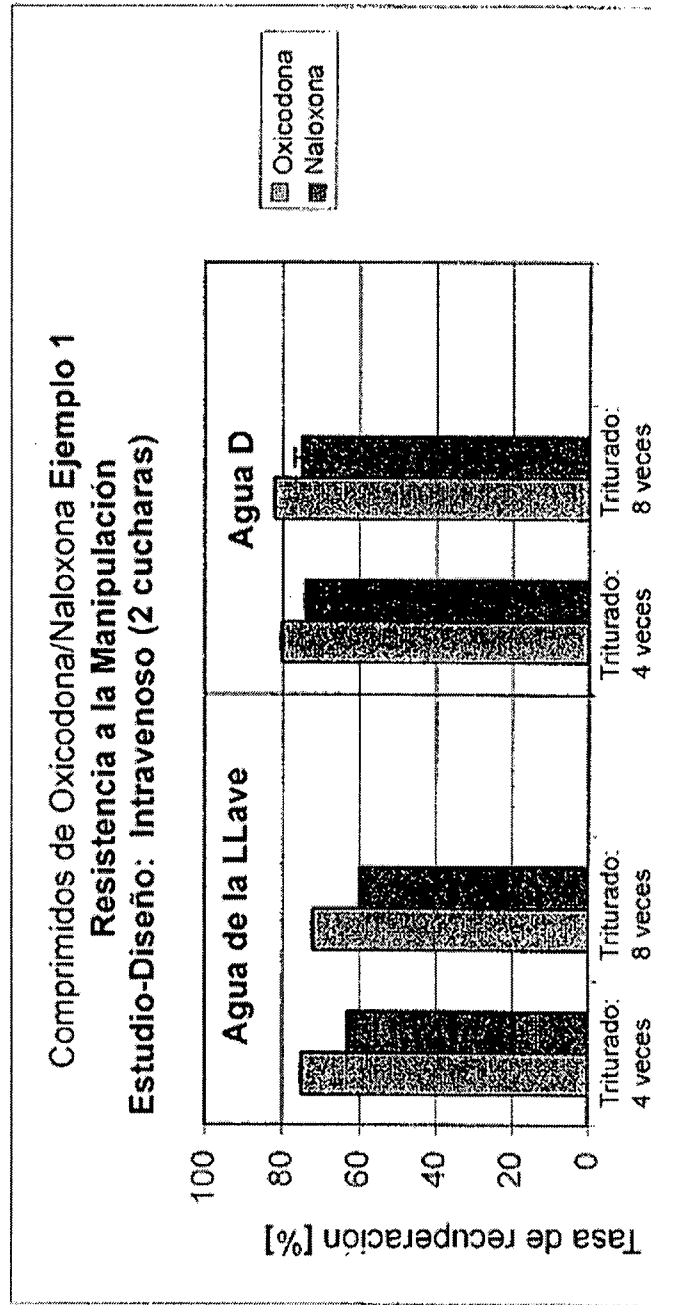


Fig. 2

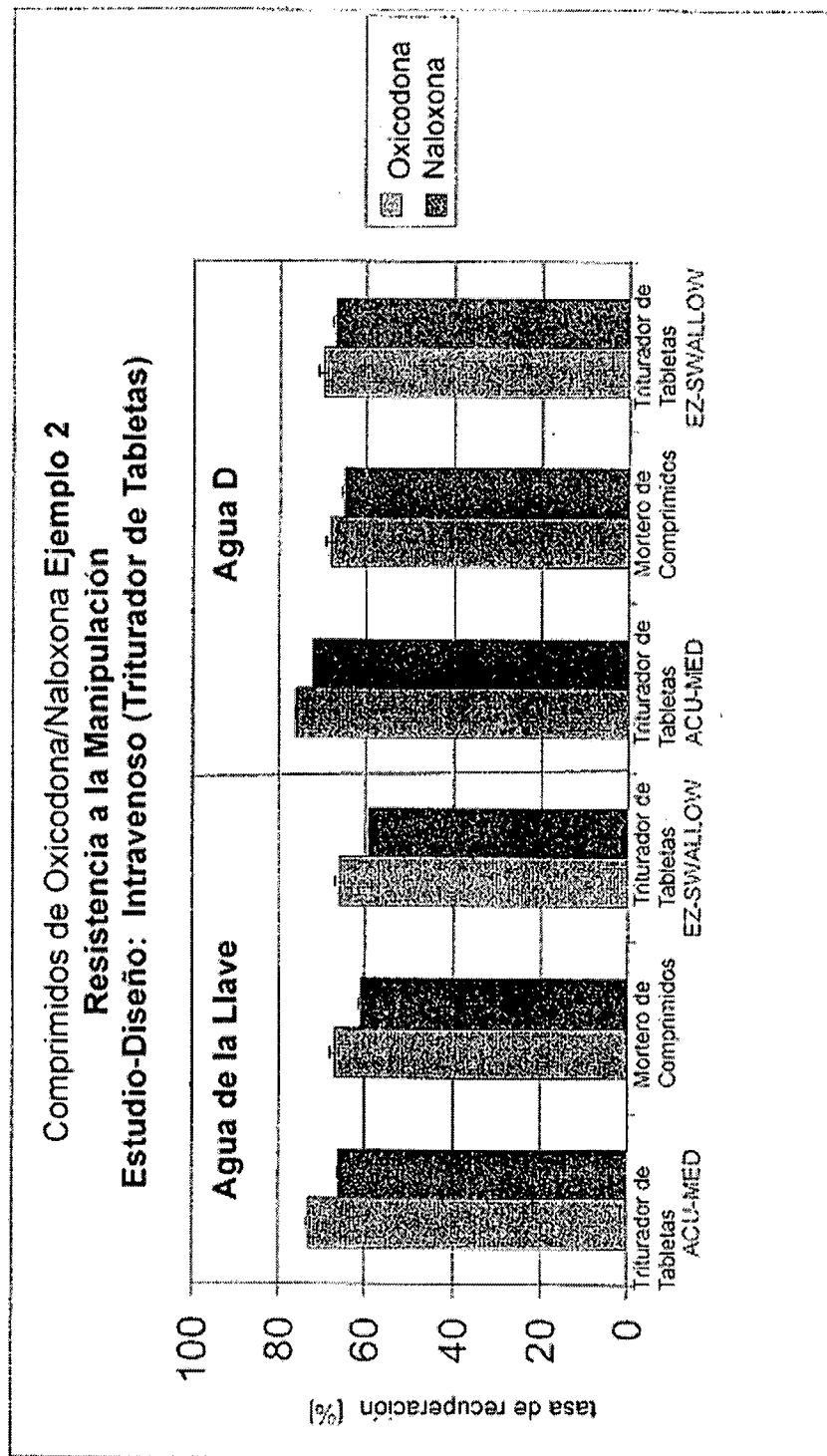


Fig. 3

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 2
Resistencia a la Manipulación
Estudio-Diseño: Intravenoso (2 cucharas)

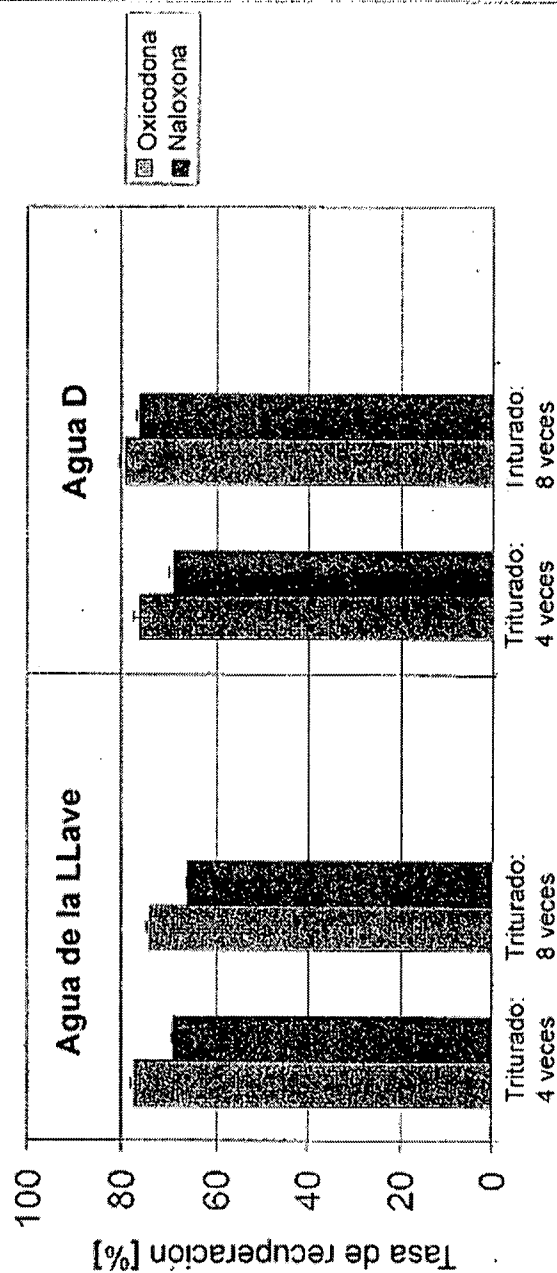


Fig. 4

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 1
Resistencia a la Manipulacion
Estudio-Diseño: Extraccion Simple
(Agua-Temperatura/Tiempo-Agitacion/Tiempo)

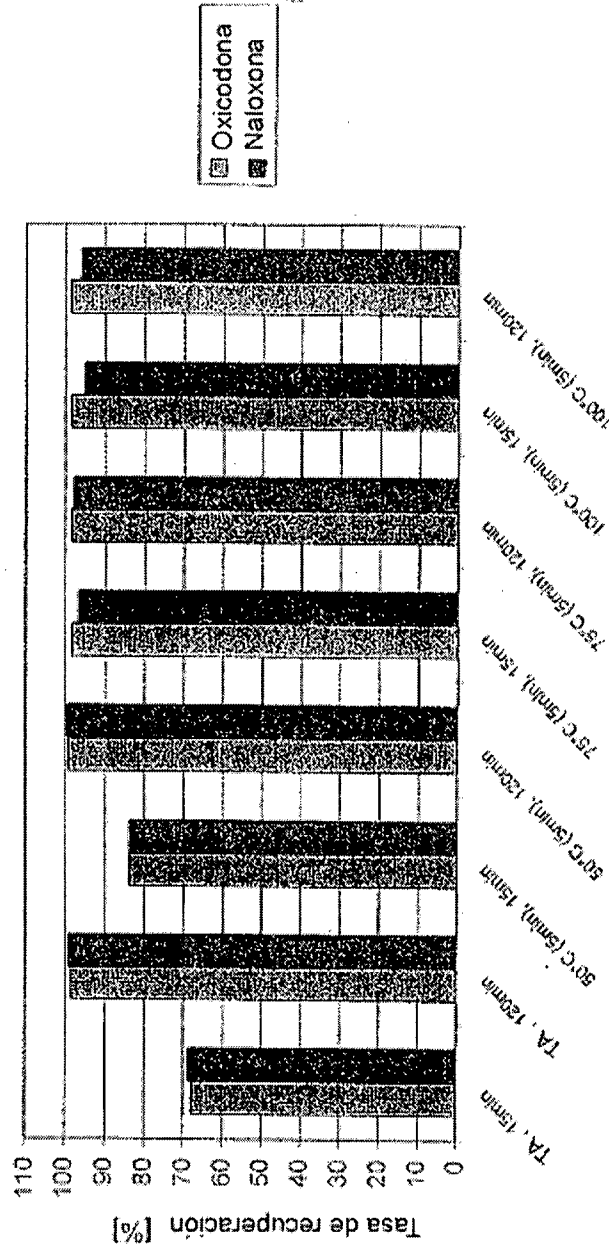


Fig. 5

CS

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 1

Resistencia a la Manipulacion Estudio-Diseño: Extraccion Simple

(TA - Diferentes Solventes - Tiempo)

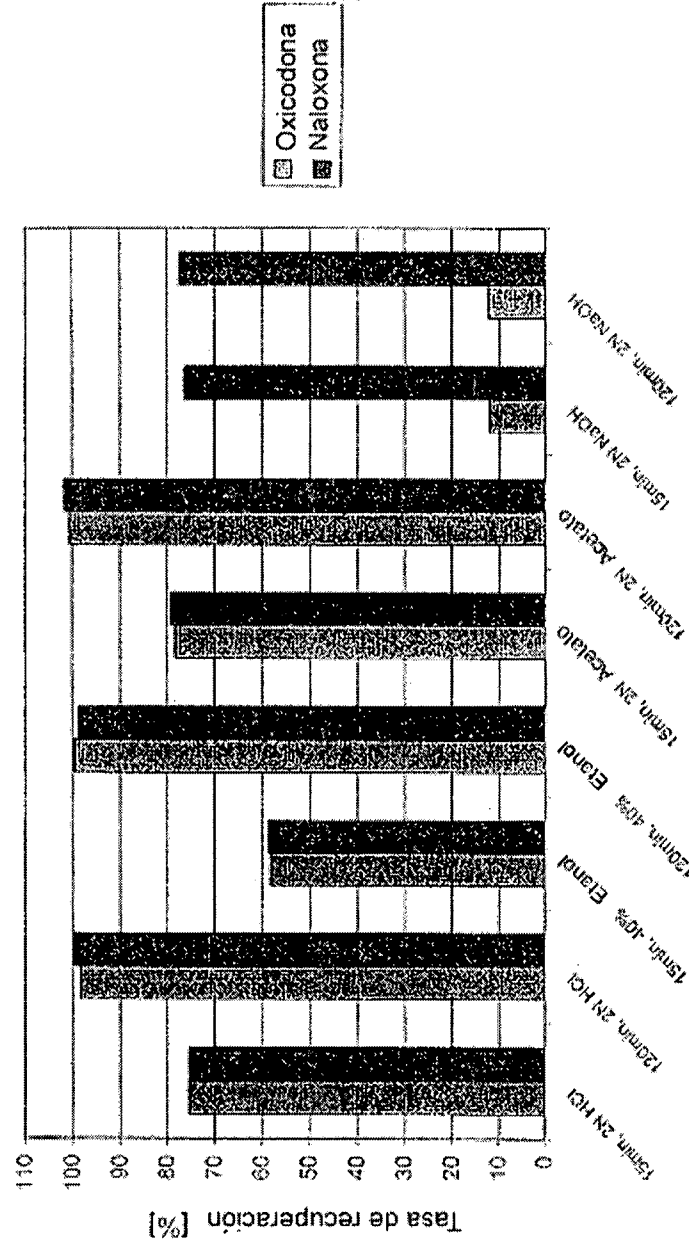


Fig. 6

5

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 1
Resistencia a la Manipulacion
Estudio-Diseño: Extraccion Simple
(TA - Medio Basico - Tiempo)

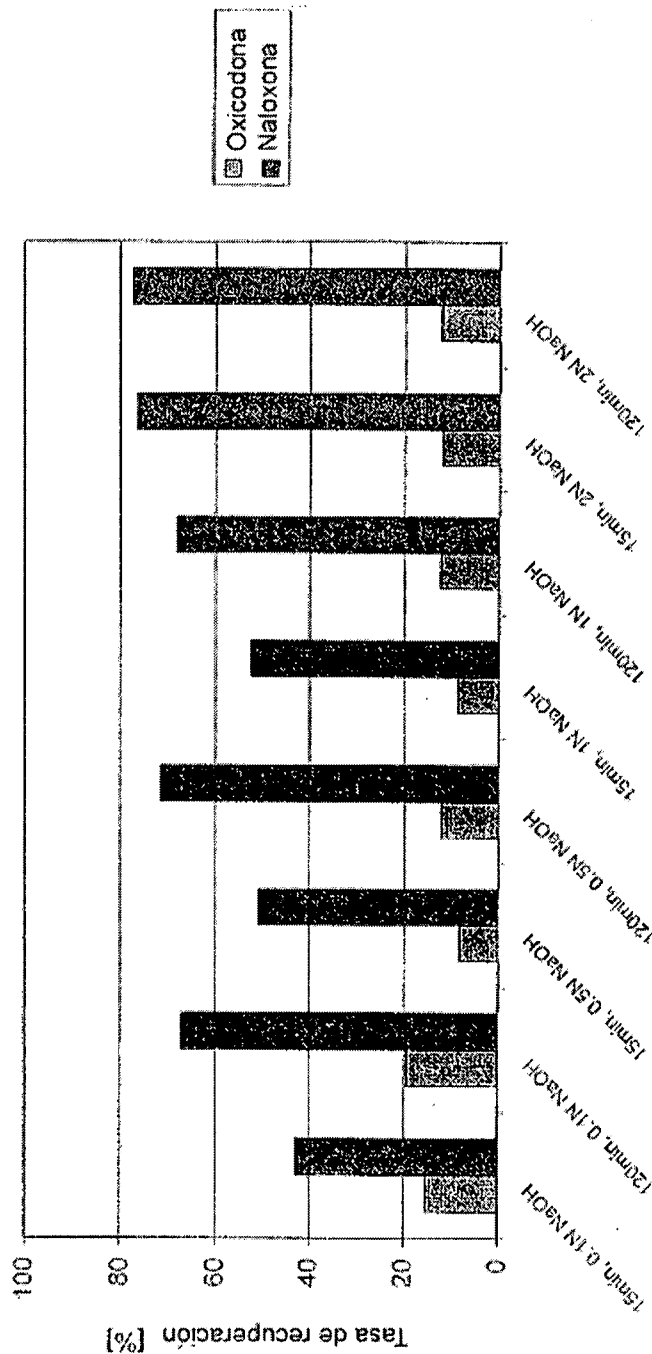


Fig. 7

52

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 2
Resistencia a la Manipulación
Estudio-Diseño: Extracción Simple
(Agua-Temperatura/Tiempo-Agitación/Tiempo)

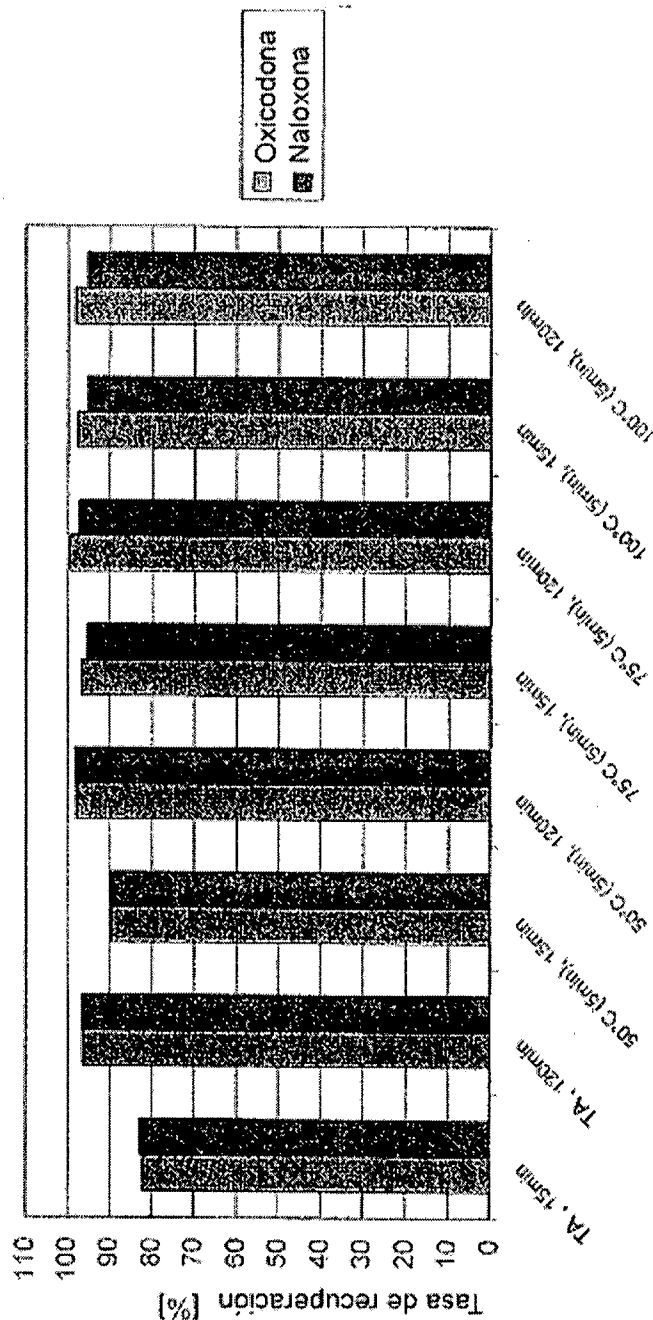


Fig. 8

59

9/11

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 2
Resistencia a la Manipulación
Estudio-Diseño: Extracción Simple
(TA - Diferentes Solventes - Tiempo)

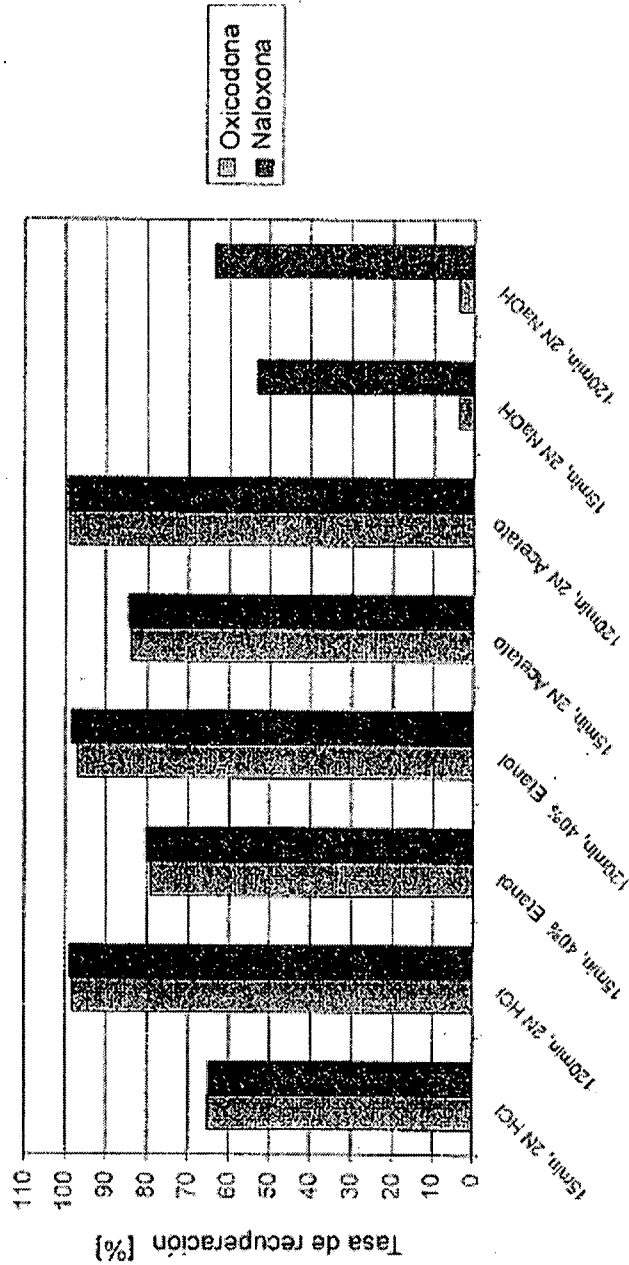


Fig. 9

54

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 2
Resistencia a la Manipulación
Estudio-Diseño: Extracción Simple
(TA - Medio Básico - Tiempo)

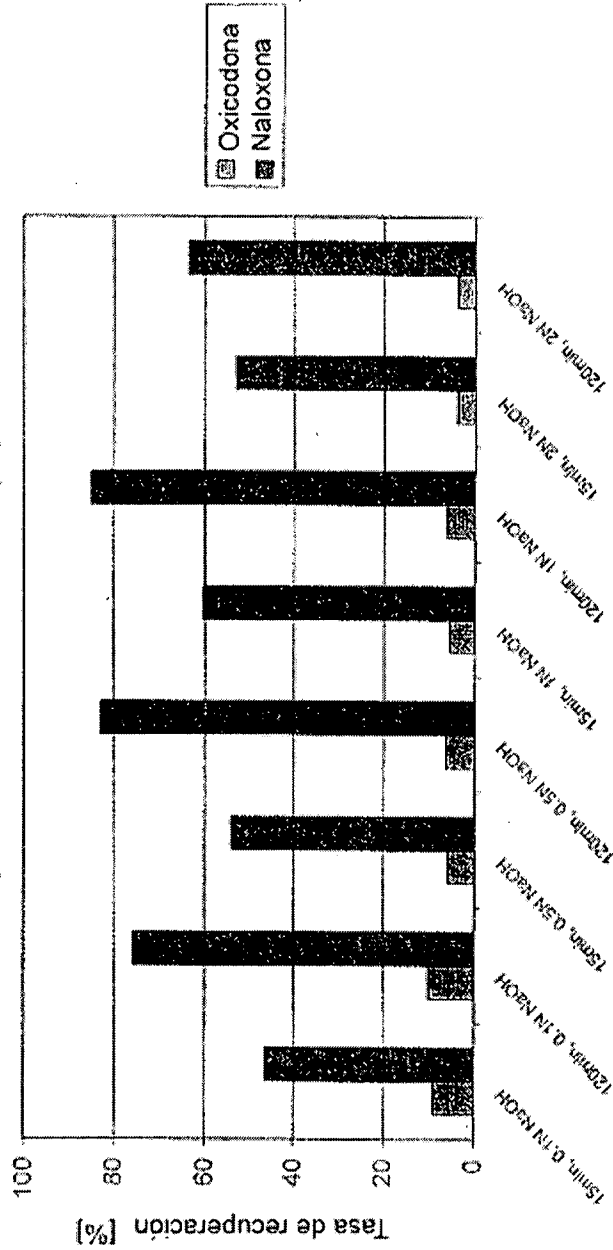


Fig. 10

55

Comprimidos de Oxycodona/Naloxona Ejemplo 1 y Ejemplo 2
Resistencia a la Manipulación
Prueba Adicional: Extracción (Agua Caliente)

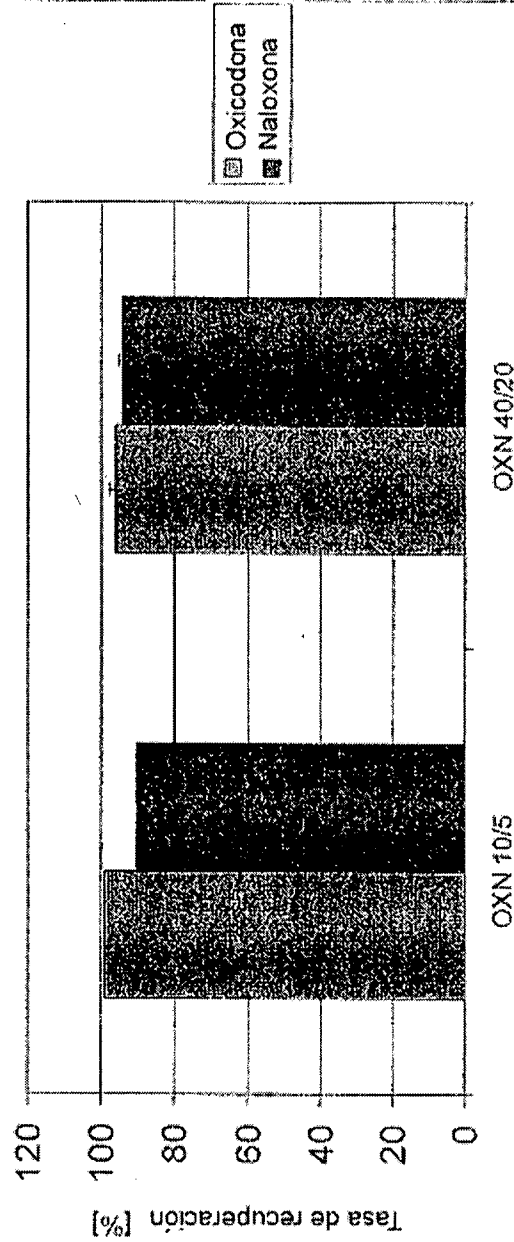


Fig. 11

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable