

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

(11) **65828 B1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/485 (2006.01)

A 61 P 25/04 (2006.01)

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 106986  
(22) Заявено на 08.08.2002  
(24) Начало на действие  
на патента от: 08.02.2001

Приоритетни данни

(31) 60/181369 (32) 08.02.2000 (33) US

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 4 на 30.04.2003  
(45) Отпечатано на 26.02.2010  
(46) Публикувано в бюлетин № 2  
на 26.02.2010  
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):  
EURO-CELTIQUE S. A., 1653 LUXEMBOURG, 2,  
AVENUE CHARLES DE GAULLE (LU)

(72) Изобретател(и):  
Benjamin Oshlack  
10028 New York, New York  
Curtis Wright  
06851 Norwalk, Connecticut  
J. David Haddox  
06468 Upper Stepney, Connecticut (US)

(74) Представител по индустриална  
собственост:  
Фани Владимирова Божинова,  
1000 София, п. к. 728

(86) № и дата на РСТ заявка:  
PCT/US01/04346, 08.02.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:  
WO01/058451, 16.08.2001

(54) ОРАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ НА УСТОЙЧИВ ОПИОИДЕН АГОНИСТ

(57) Изобретението се отнася до орална форма за еднократно дозиране, включваща един опиоиден агонист във форма, в която да може да се освободи, и отделен опиоиден антагонист, който по същество не се освобождава, когато формата се прилага интактна. Съотношението на количеството антагонист, освободено от формата за еднократно дозиране след смесване с количеството от антагониста, освободено от интактната форма за еднократно дозиране, е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане за 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апаратура при 75 rpm (об./min) при 37°C, когато агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг на два отделни слоя.

6 претенции, 3 фигури

BG 65828 B1

#### (54) ОРАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ НА УСТОЙЧИВ НА СМЕСВАНЕ ОПИОИД АГОНИСТ

Опиоидите, известни също така като опиоид агонисти, представляват група лекарствени средства, които проявяват свойства, подобни на тези на опиума или морфина. Опиоидите се използват първоначално като умерени до силни обезболяващи, но притежават многобройни други фармакологични действия, включително сънливост, дихателна недостатъчност, промяна на настроението и замъгляване на разума, без да водят до загуба на съзнание. Опиоидите действат като агонисти, като взаимодействат със стереоспецифични и насищащи се сайтове на свързване в мозъка и други тъкани. Ендогенните опиоидподобни пептиди присъстват по-специално в областите на централната нервна система, за които се предполага, че са свързани с усещане за болка; за движение, настроение и поведение, и с регулирането на невроендокринните функции. Опиумът съдържа повече от двадесет различни алкалоида. Морфинът, кодеинът и папаверинът се включват в тази група.

В средата на XIX век, употребата на чисти алкалоиди, като морфин, вместо сурови препарати на опиум, започва да се разпространява в света на медицината. Парентералното използване на морфин е имало за цел да се продуцират по-силни при използване разновидности на компулсивни лекарствени средства, отколкото суровите препарати на опиум. Проблемът с пристрастяването към опиоидите е стимулирал търсене на потенциални обезболяващи средства, които биха били лишени от вероятността да предизвикат привикване. През 1967 г. изследователите стигнали до извода, че комплексното взаимодействие между морфиноподобните лекарствени средства, антагонистите и това, което по-късно бе наречено "смес агонист-антагонист", най-добре може да се обясни чрез постулирането на повече от един тип рецептори за опиоиди и подобни лекарствени средства. С настъпването на нови, изцяло синтетични единици, с морфиноподобно действие, терминът "опиоид" обикновено се запазва като генерично наименование за всички екзогенни вещества, които се свързват стереоспецифично към който

и да е от няколкото подвида на опиоидните рецептори и продуцират агонистично действие. Докато това голямо разбиране тласка напред фармакологичната наука, то не води до развитие на обезболяващи опиоиди, освободени от потенциала за злоупотреба.

Потенциалът за развитието на толерантност и физическа зависимост с повтарящо се използване на опиоид представлява характерна черта за всички опиоидни лекарствени средства, и възможността да се развива физиологична зависимост (т.е., пристрастяване) е една от главните грижи при използването на лечение на болката с опиоиди, даже и посредством иатрогенно пристрастяване е рядкост. Друга главна грижа, асоциирана с използването на опиоиди е отклоняването на лекарствени средства от пациент с болка на друг (не пациент) за незаконни цели, например към пристрастен.

Цялостният потенциал на злоупотреба на един опиоид не е установен чрез някой единичен фактор. Вместо това, съществуват множество фактори, включително способността на лекарственото средство да продуцира известна физическа зависимост, в което лекарствено средство отказването води до достатъчно страдание, което да доведе до поведение на заболяване, причинено от лекарство; способността да се потискат симптомите на отказването, причинени от отказването от други средства; степента, до която то индуцира еуфория, подобна на тази, продуцирана от морфин и други опиоиди; модела на токсичност, който се получава, когато лекарственото средство се дозира над неговите нормални терапевтични граници; и физичните характеристики на лекарственото средство, като водоразтворимост. Такива физични характеристики могат да определят дали има вероятност за злоупотреба с лекарственото средство чрез парентерално прилагане.

В САЩ, усилията да се контролират ползвателите на компулсивни лекарствени средства включват усилия да се контролира достъпността на лекарствените средства чрез поставяне на забрани за използването на опиоиди при лечение на болка на ползвателите на компулсивни лекарствени средства. На практика, лекарят често се сблъсква с избора да приложи силно опиоидно обезболяващо средство даже на хора, които изглеждат с предразположеност да

развият психологическа зависимост, т.е., пристрастяване към такива лекарствени средства. С оглед на този проблем бе препоръчано на тези пациенти да не се дава опиоид, когато друго лекарство без потенциал за злоупотреба може да е достатъчно; и освен това, на тези пациенти не трябва да се осигурява форма за еднократно дозиране, с която може да се злоупотреби парентерално, а трябва единствено да им се прави доставка за няколко дни, по което и да е време.

Били са идентифицирани най-малкото три модела на използване и зависимост на опиоидите. Първият включва индивиди, чиято употреба на лекарства започва в контекста на медицинско лечение, и които получават тяхната първоначална доставка чрез легитимни източници, например, лекари. Друг модел започва с експериментални или използване на "отпочиващо" лекарство средство и прогресира до по-интензивно използване. Трети модел включва ползватели, които започват по единия или другия от предходните модели, но по-късно се включват на орални опиоиди, като метадон, получавани от лицензирани програми за лечение на пристрастяване.

Толерантността се отнася до необходимостта да се увеличава дозата на опиоида за даден период от време, за да се постигне същото ниво на обезболяване или еуфория, или наблюдението, че повтореното приложение на същата доза води до намален обезболяващ, еуфоричен, или други ефекти на опиоида. Бе открито, че забележителна степен на толерантност се развива спрямо ефектите на дихателна недостатъчност, на обезболяване, седативния, еметичния и еуфоригения ефект на опиоидите. Въпреки това, скоростта, при която може да се развие тази толерантност, било то при пристрастен или при пациент, нуждаещ се от лечение на болка, зависи от модела на използване. Ако опиоидът се ползва често, може да се окаже необходимо да се увеличи дозата. Толерантност не се развива еднакво или при същата скорост за всички ефекти на опиоидите, и даже ползватели, които са силно толерантни към ефектите на дихателна недостатъчност продължават да проявяват миоза и констипация. Толерантността към опиоидите изчезва, когато е завършил синдрома на отказване.

Физическата зависимост може да се развие при повтарящо се прилагане или продължително използване на опиоиди. Физическата зависимост постепенно се изяснява след спирането на употребата на опиоиди или много бързо се изяснява (например, за няколко минути) след прилагане на наркотичен антагонист (отнасящ се до "бърз отказ"). Според лекарственото средство, към което е установена зависимост и продължителността на използване и дозата, симптомите на отказване варират по брой и вид, продължителност и тежест. Най-общите симптоми на синдрома на отказването включват анорексия, загуба на тегло, разширяване на зениците, замръзване, редуване с изключително потене, анормални схващания, повдигане, повръщане, мускулни спазми, свръхраздражителност, плач, ринореа, настръхване и ускорено сърцебиене. Естествените синдроми на абстиненция характерно започват да се появяват 24-48 h след последната доза, като достигат максимална интензивност през третия ден и могат да не започнат да намаляват до третата седмица. Синдромите на прибързаната абстиненция, предизвикана чрез прилагане на антагонист на опиоид, варират по интензивност и продължителност според дозата и специфичния антагонист, но обикновено варират от няколко минути до няколко часа продължителност.

Физическата зависимост (т.е., пристрастяване) към опиоиди се характеризира с поведение на търсене на лекарство, насочено към постигане на еуфория и спасяване от, например, психоикономически натиск. Един пристрастен ще продължава да прилага опиоиди с немедицински цели и въпреки съзнанието за самоувреждане.

Преди това са били правени опити, в състоянието на техниката, да се контролира злоупотребата, потенциално асоциирана с опиоидни обезболяващи. Например, комбинацията на пентазоцин и на налоксон е била използвана на таблетки, достъпни на територията на САЩ, в търговската мрежа под наименованието Talwin® Nx от Sanofil-Winthrop. Talwin®Nx съдържа пентазоцин хидрохлорид, еквивалентен на 50 mg основа и налоксон хидрохлорид еквивалентен на 0,5 mg основа. Talwin®Nx е индикиран за облекчаване на средна до силна болка. Количеството налоксон, присъстващо в тази комбинация има ниска активност, когато е орално, и

минимално си пречат с фармакологичното действие на пентазоцина. Въпреки това, това количество налоксон, когато се прилага парентерално има дълбоко антагонистично действие към наркотичното обезболяващо средство. Така, включването на налоксон се очаква да обуздае една форма на злоупотреба на орален пентазоцин, която се появява когато формата за еднократно дозиране се разтваря и се инжектира. Следователно, тази дозировка има по-нисък потенциал за парентерална злоупотреба, отколкото предишната орална лекарствена форма на пентазоцин. Въпреки това, тя все още е обект на неправилно ползване от пациенти и злоупотребяващи по орален път, например, от пациенти, приемащи многократни дози наведнъж. Фиксирано комбинирано лечение, включващо тилидин (50 mg) и налоксон (4 mg) е достъпна в Германия за контролиране на силни болки от 1978 (Vaoron®N, Goedecke). Рационалното за комбинирането на тези лекарствени средства е ефективното облекчаване на болката и предпазване от пристрастяване към тилидин чрез налоксониндуциран антагонизъм при морфиновия рецептор. Фиксирана комбинация от бупренорфин и налоксон се въвежда през 1991 в Нова Зеландия (Temgesic®Nx, Reckitt&Colman) за лечението на болка.

#### Цели и кратко описание на изобретението

Цел на изобретението е да предостави орална форма за еднократно дозиране на опиоид агонист, който е полезен за намаляване потенциала за злоупотреби с опиоид агониста, съдържащ се в нея.

Цел на предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави орална форма за еднократно дозиране на опиоид агонист, който е полезен за намаляване потенциалната злоупотреба с опиоид агониста, без да се засяга обезболяващото действие на опиоид агониста или излагащ се риска от ускорено отказване.

Цел на един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави орална форма за еднократно дозиране на един опиоид агонист, която де е устойчива на погрешна употреба, злоупотреба или отклонение, при което посочената устойчивост не зависи от индивидуалните пациент-специфични разлики в действието на съвместно прилагане на смес опиоид агонист

и антагонист.

Цел на един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави ефективна орална форма за еднократно дозиране, съдържаща ефективна доза на един опиоид агонист заедно с доза опиоид антагонист, която не променя обезболяващата ефективност на опиоид агониста, когато дозираната форма се прилага орално интактна, но който може да предпази от злоупотреба, ако дозираната форма е смесена чрез интерфериране с действието на опиоид агониста.

Цел на един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави метод за предпазване от злоупотреба с орална форма за еднократно дозиране, при което дозираната форма включва, също така, доза на един опиоид антагонист, който е отделен, например, не е биодостъпен когато дозата се прилага интактна, но е биодостъпен когато дозираната форма се смеси с (например, при опит за неправилно използване на дозата опиоидно обезболяващо средство).

Друга цел на предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави орални форми за еднократно дозиране, за които се цели да са подходящи за използване при контролиране на остра или хронична болка, при което промяната на обезболяващото действие на опиоид агониста трябва да се избегне, така че при случай на толерантност, физическа зависимост или индивидуални вариации в чернодробния метаболизъм или физиологията.

Друга цел на един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението е да предостави метод за лечение на болка при пациенти хора с орална форма за еднократно дозиране на един опиоид агонист, докато намалява неговата погрешна употреба чрез орално, парентерално, интраназално и/или подезично прилагане.

Някои или всички от горепосочените цели, както и други, се постигат от предпочитан вариант за изпълнение на настоящото изобретение, който е насочен отчасти към орална форма за еднократно дозиране, включваща опиоид агонист и опиоид антагонист, при което опиоид антагонистът присъства във форма, която по същество не се отделя (т.е., "отделен"). При един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението оралната форма за еднократно

дозирание съдържа едно орално терапевтично ефективно количество на опиоид агонист, като формата за еднократно дозирование доставя желаното обезболяващо действие. Тъй като опиоид агонистът присъства във форма, която по същество не се отделя, той по същество не блокира обезболяващото действие на опиоид агониста, когато формата за еднократно дозирование се прилага орално интактна, и не носи риск от ускорено отказване при толерантни на опиоид или зависими от опиоид пациенти.

При един предпочитан вариант за изпълнение, оралната форма за еднократно дозирование от настоящото изобретение е насочена към орална форма за еднократно дозирование, включваща (i) опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен опиоид антагонист, който по същество не се отделя когато формата се прилага интактна, така че отношението на количеството на антагонист, освободен от дозираната форма след смесване с количеството антагонист, освободено от интактната форма за дозирование е 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разтваряне за 1 h на посочената форма за еднократно дозирование в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг на два отделни слоя.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозирование, включваща (i) един опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен опиоид антагонист, който по същество не се отделя, когато формата за еднократно дозирование се прилага интактна, така че отношението на количеството на антагониста, отделено от формата за дозирование след смесването към количеството антагонист, освободено от интактната форма за еднократно дозирование е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане за 1 h на посочената форма за еднократно дозирование в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което антагонистът е под формата на множество частици с индивидуално покритие от разделящ продукт, който по същество предотвратява отделяне на антагониста.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозирование включваща (i) един опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен опиоид антагонист, който по същество не се отделя, когато формата за еднократно дозирование се прилага интактна, така че отношението на количеството на антагонист, отделено от формата за дозирование след смесването към количеството антагонист, освободено от интактната форма за еднократно дозирование е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане за 1 h на посочената форма за еднократно дозирование в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на DSP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което антагонистът е диспергиран в матрикс, включващ разделящ продукт), който по същество предотвратява отделяне на антагониста.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозирование, включваща (i) един опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен опиоид антагонист, който по същество не се отделя, когато формата за еднократно дозирование се прилага интактна, така че отношението на количеството на антагонист, съдържащо се в интактната форма за еднократно дозирование към количеството антагонист, освободен от интактната форма на дозирование след 1 h е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане за 1 h на посочената форма за еднократно дозирование в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг в два отделни слоя.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозирование включваща (i) един опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен опиоид антагонист, който по същество не се отделя, когато формата за еднократно дозирование се прилага интактна, така че отношението на количеството на антагониста, отделено от интактната форма за еднократно дозирование след 1 h е по-малко от количество, биоеквивалентно на 0,25 mg налтрексон, а количеството на антагониста, освободено след 1 h от дозираната

форма след смесване представлява едно количество, биоеквивалентно на 0,25 mg налтрексон или повече, като отделянето е на основата на разреждане за 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана 5 стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг в два отделни слоя. За предпочитане, 10 количеството антагонист, отделен след 1 h от смесената дозирана форма е едно количество, биоеквивалентно на приблизително 0,5 mg налтрексон или повече, и/или количеството антагонист, отделено след 1 h от интактна форма 15 за еднократно дозиране представлява едно количество, биоеквивалентно на приблизително 0,125 mg налтрексон или по-малко.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, включваща (i) един опиоид агонист във форма за отделяне и (ii) отделен налтрексон или негова фармацевтично приемлива сол, която по същество не се отделя, когато формата за еднократно дозиране се прилага 25 интактна, така че количеството налтрексон, отделен от интактната форма за еднократно дозиране след 1 час е по-малко от 0,25 mg и количеството на налтрексона, освободен 1 h след смесването е 0,25 mg или повече, като отделянето е на основата на разреждане за 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C, при което агонистът и 35 налтрексонът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг в два отделни слоя. Алтернативно, при този вариант за изпълнение, оралното количество антагонист отделено след 1 h от смесената форма за еднократно дозиране е 40 приблизително 0,5 mg налтрексон или повече и/или количеството антагонист, отделено след 1 h от интактната форма за еднократно дозиране е приблизително 0,125 mg налтрексон или по-малко. 45

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, съдържаща (i) терапевтичен ефект на опиоид агонист; и (ii) отделен опиоид антагонист, така че 1 h след орално прилагане, 50

интактната форма за еднократно дозиране отделя не повече от приблизително 25% от антагониста, като дозираната форма предоставя обезболяващо действие и отделеният антагонист не засяга обезболяващия ефект, при което агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг в два отделни пласта. За предпочитане интактната форма за еднократно дозиране отделя не повече от приблизително 12,5% от антагониста.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, съдържаща: (i) един опиоид агонист във форма, която се отделя; и (ii) опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя, при което антагонистът е под формата на множество частички с индивидуално покритие от материал, който по същество предотвратява отделянето на антагониста. 20

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, съдържаща (i) един опиоид агонист във форма, която се отделя; и (ii) опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя, при което антагонистът се диспергира в матрикс, включващ материал, който по същество предотвратява отделянето на антагонист. 25

При някои варианти за изпълнение на изобретението, интактната форма за еднократно дозиране от настоящето изобретение отделя някои от опиоид антагонистите, съдържащи се в нея 1 h след орално прилагане, например, формата за еднократно дозиране освобождава най-малкото 0,025 mg налтрексон или биоеквивалентна доза на друг антагонист след 1 h. При тези варианти за изпълнение, формата за еднократно дозиране предоставя обезболяващо действие на пациент и отделеният антагонист не засяга обезболяващия ефект. При тези варианти за изпълнение формата за еднократно дозиране за предпочитане не отделя 0,25 mg или повече налтрексон за 1 h прилагане. Отделянето на налтрексон от интактната форма за еднократно дозиране може да се измери за целите на тези варианти за изпълнение, на основата на *in vitro* разреждане на формата за еднократно дозиране за 1 h в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат 45

при 75 грт, при 37°C.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, включваща опиоид агонист и налтрексон или негова сол във форма, която по същество не се отделя; при което агонистът и налтрексонът са най-малкото частично взаимодиспергирани.

При един друг вариант за изпълнение, изобретението е насочено към орална форма за еднократно дозиране, включваща опиоид агонист; и орален биодостъпен опиоид антагонист във форма, която не се отделя по същество; при което антагонистът и агонистът са най-малкото частично взаимодиспергирани.

При един вариант за изпълнение на изобретението, при който антагонистът е под формата на множество частици, с покритие от разделящ продукт, множеството частици могат да са под формата на инертни перли, с покритие от антагонист и външно покритие от продукт, или алтернативно под формата на гранулат, включващ антагониста и продукта. Множеството частици могат да бъдат диспергирани в матрикс, съдържащ опиоид агониста или да се съдържат в капсула с опиоид агониста.

При един вариант за изпълнение на изобретението, при който антагонистът се диспергира в матрикс, включващ разделящ материал, който по същество предотвратява отделянето на антагониста, матриксът може да бъде под формата на пелети. Пелетите могат да са диспергирани в друг матрикс, включващ опиоид агониста или, да се съдържа в капсула с опиоид агониста.

При един друг вариант за изпълнение на изобретението, част от антагониста е в матрикса и/или част от антагониста е в перли с покритие.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, които проявяват гореописаното съотношение от приблизително 4:1 или повече, по отношение на количеството антагонист, отделено от формата за еднократно дозиране след смесване към количеството на посочения антагонист, отделено от интактната форма за еднократно дозиране, на основата на разреждането за 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 грт (об./min) при 37°C, интактната форма

за еднократно дозиране отделя 22,5% или по-малко от антагониста след 1 h, а смесената форма за еднократно дозиране отделя 90% или повече антагонист след 1 h. При един друг вариант за изпълнение, формата за еднократно дозиране отделя 20% или по-малко от посочения антагонист след 1 h, а смесената форма за еднократно дозиране отделя 80% или повече антагонист след 1 h. При един друг вариант за изпълнение, интактната форма за еднократно дозиране отделя 10% или по-малко от посочения антагонист след 1 h, а смесената форма за еднократно дозиране отделя 40% или повече антагонист след 1 h. При един друг вариант за изпълнение, интактната форма за еднократно дозиране отделя 5% или по-малко от посочения антагонист след 1 h, а смесената форма за еднократно дозиране отделя 20% или повече антагонист след 1 h.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, съотношението на количеството антагонист, отделено от формата за еднократно дозиране след смесване към количеството на посочения антагонист, отделено от интактната форма за еднократно дозиране, на основата на разреждането за 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 грт (об./min) при 37°C е 10:1 или повече, 50:1 или повече, или 100:1, или повече.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, антагонистът е налтрексон или негова фармацевтично приемлива сол. При такива варианти за изпълнение, интактната форма за еднократно дозиране за предпочитане отделя по-малко от 0,25 mg, за предпочитане 0,125 mg или по-малко налтрексон за 1 h, съгласно гореизложените условия на разреждане. За предпочитане, смесената форма за еднократно дозиране отделя 0,15 mg или повече налтрексон след 1 h, при същите условия.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, съотношението на количеството антагонист, отделено от формата за еднократно дозиране след смесване към количеството на посочения антагонист, отделено от интактната форма за еднократно дозиране, на основата на разреждането на 1 h на формата за еднократно дозиране в 900 ml симулирана стомашна течност,

при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C е 10:1 или повече, 50:1 или повече, или 100:1 или повече.

При някои варианти за изпълнение на формата за еднократно дозиране, антагонистът под форма, която по същество не се отделя, се адаптира да се отделя по-малко от 15% тегл. *in vivo* след 36 h. При някои варианти за изпълнение на формата за еднократно дозиране, антагонистът под форма, която по същество не се отделя, се адаптира да се отделя по-малко от 8% тегл. *in vivo* след 36 h. При някои варианти за изпълнение на формата за еднократно дозиране, антагонистът под форма, която по същество не се отделя, се адаптира да се отделя по-малко от 3% тегл. *in vivo* след 36 h. При някои варианти за изпълнение на формата за еднократно дозиране, антагонистът под форма, която по същество не се отделя, се адаптира да се отделя по-малко от 1% тегл. *in vivo* след 36 h. При някои варианти за изпълнение на формата за еднократно дозиране, антагонистът под форма, която по същество не се разтваря, се адаптира да се отделя по-малко от 5% тегл. *in vivo* след 36 h.

Изобретението се отнася също така до методи за предотвратяване на злоупотреба с опиоид агонист, при използване на формите за еднократно дозиране, описани в настоящето. Методът може да включва предоставяне на опиоидагониста в орална форма за еднократно дозиране заедно с опиоид агонист, при което опиоид антагонистът присъства под форма, която по същество не се отделя при смилане, когато целостта на формата за еднократно дозиране се поддържа до започването на храносмилането, но който става биодостъпен, ако се подложи на смесване (например, раздробяване, насилствено срязване, които разрушават формата за еднократно дозиране, и т.н., разтворители или температури от повече от 45°C).

Друг вариант за изпълнение на изобретението е насочен към метод за намаляване злоупотребата с опиоид агонист в орална форма за еднократно дозиране, включващ получаване на оралната формата за еднократно дозиране, както е описано в настоящето. Например, методът може да включва получаване на форма за еднократно дозиране, която да включва (i) орално терапевтично ефективно количество опиоид агонист и (ii) опиоид антагонист под форма, която

по същество не се отделя, така че посочената форма за еднократно дозиране да предостави желания обезболяващ ефект и посоченият антагонист да не блокира по същество обезболяващия ефект на опиоид агониста, когато формата за еднократно дозиране се прилага интактна. При един алтернативен вариант за изпълнение, ефектът на опиоид агониста е поне частично блокиран, когато посочената форма за еднократно дозиране се смеси с, например, съдържан, раздробен или разреден в разтворител, и се приложи орално, интраназално, парентерално или подкожно.

Изобретението се отнася, освен това, до метод за лечение на болка с формите за еднократно дозиране, описани в настоящето. Методът може да включва предоставяне на орална форма за еднократно дозиране, съдържаща опиоид агонист във форма, подходяща за отделяне и опиоид антагонист форма, която по същество не се отделя; и се прилага орално интактната форма за еднократно дозиране.

Един друг вариант за изпълнение на изобретението се отнася до метод за лечение на болка с описаните формите за еднократно дозиране. При някои варианти за изпълнение, методът за лечение на болката с форма за еднократно дозиране при пациенти, имащи по-нисък потенциал за злоупотреба включва предоставяне на орална форма за еднократно дозиране, съдържаща форма, която може да се отделя на опиоид агонист и форма, която по същество не може да се отделя на опиоид антагонист; и орално се прилага оралната форма за еднократно дозиране, за да се достави ниво на агониста в кръвната плазма по-високо от минималната обезболяваща концентрация на опиоид агонист.

Изобретението се отнася, също така, до методи за получаване на форми за еднократно дозиране, описани в настоящето. При някои варианти за изпълнение, изобретението включва метод за получаване на орална форма за еднократно дозиране, съдържащ предварително обработване на опиоид антагонист, за да се направи под форма, която не може по същество да се отделя; и се комбинира предварително обработения антагонист с форма, която може да се отделя на опиоид агонист, по начин, по който



да се поддържа целостта на формата, която не може да се отделя от антагониста.

Някои варианти за изпълнение на изобретението са насочени към лекарствени форми, където агонистът и антагонистът са взаимодиспергирани и не са изолирани един от друг в два отделни слоя. Въпреки това, при някои варианти за изпълнение, агонистът и антагонистът са частично взаимодиспергирани.

Терминът “обезболяващо действие” се дефинира за целите на настоящото изобретение като задоволително намаляване или елиминиране на болката, заедно с поносимо ниво на странични действия, както се определя от пациенти хора. Изразът “не блокира по същество обезболяващото действие на опиоид агонист” означава, че опиоид агонистът не блокира действията на опиоид агониста в достатъчна степен за да направи формата за еднократно дозиране терапевтично по-малко ефективна за доставяне на обезболяващо действие. Изразът “риск от скоростно отказване” означава, че същинското действие на лекарствената форма не зависи от специфичното съотношение на агонист към антагонист или различния метаболизъм на всеки един.

Терминът “опиоид антагонист във форма, която по същество не може да се отдели” се отнася до опиоид антагонист, който не се отделя или по същество не се отделя до 1 h след като оралната форма за еднократно дозиране, съдържаща и двете, опиоид агонист и антагонист, се приложи орално (т.е., без да е бил смесван). За целите на изобретението, количеството отделено след орално прилагане на интактна форма за еднократно дозиране може да се измери *in vitro* чрез разлагането 1 h в 900 ml симулирана стомашна течност, при използване на USP Type II (бъркалка) апарат при 75 rpm (об./min) при 37°C. Такава форма за еднократно дозиране се отбелязва, също така като включваща “отделен антагонист”.

Въпреки че предпочитаният вариант за изпълнение на изобретението включва опиоид антагонист под форма, която напълно предотвратява отделянето на опиоид антагонист, изобретението включва, също така антагонист под форма, която по същество не може да се отдели. Терминът “който по същество не се отделя” се отнася до антагониста, който трябва

да се отделя в малко количество, толкова дълго, че отделеното количество да не засяга, или да не засяга значително обезболяващото действие, когато формата за еднократно дозиране се прилага еднократно върху хора, както се очаква.

При някои предпочитани варианти за изпълнение на изобретението, формата, която по същество не се отделя на антагониста е резистентна на лаксативни средства (например, минерални масла), използвани да се управлява забавеното преминаване през червата и на състояния на ахлорхидридия (намалено съдържание на солна киселина).

При някои варианти за изпълнение, формата, която по същество не се отделя на опиоид антагонист съдържа опиоид антагонист, който се привежда в лекарствена форма с един или повече фармацевтично приемливи хидрофобни материали, така че антагонистът да не се отделя или по същество да не се отделя по време на преминаването през гастроинтестиналния тракт, когато се прилага орално, както се предвижда, без да е бил смесен.

При някои варианти за изпълнение на настоящото изобретение, формата, която по същество не може да се отдели на опиоид антагониста е уязвима на механично, термично и/или химично смесване, например, смесване с помощта на раздробяване, срязване, смилане, дъвкане и/или разтваряне в разтворител в комбинация с нагряване (например, над приблизително 45°C) от оралната форма за еднократно дозиране. Когато се смесва по този начин, целостта на формата на опиоид антагониста, която по същество не може да се отдели ще се компрометира и опиоид антагонистът ще стане достъпен за отделяне. При някои варианти за изпълнение, когато формата за еднократно дозиране се дъвче, раздробява, срязва или разтваря и се нагрява в разтворител, и се прилага орално, интраназално, парентерално или сублингално (подезично), обезболяващият или еуфоричният ефект на опиоида се намалява или се елиминира. При някои варианти за изпълнение действието на опиоид агониста е поне частично блокирано от опиоид антагониста. При някои варианти за изпълнение, действието на опиоид агониста е по същество блокирано от опиоид антагониста.

Терминът “смесване” означава каквато и

да е манипулация чрез механични, термични и/или химични средства, която променя физичните свойства на формата за еднократно дозиране, например, да отделя опиоид агониста за незабавно отделяне, ако е под форма за забавено отделяне, или за да се направи опиоид агониста достъпен за неподходящо използване, като прилагане по алтернативен път, например, парентерално. Смесването може да е например, посредством раздробяване, срязване, смилане, дъвкане, разтваряне в разтворител, нагриване (например, над приблизително 45°C), или каквато и да е тяхна комбинация.

Терминът "най-малкото частично блокиране на действието на опиоид агониста" се дефинира за целите на настоящото изобретение, като означава, че опиоид агонистът най-малкото значително блокира еуфоричното действие на опиоид агониста, като по този начин намалява потенциала за злоупотреба с опиоид агонист във форма за еднократно дозиране.

При някои предпочитани варианти за изпълнение на настоящото изобретение, формата, която по същество не може да се отдели на опиоид антагониста включва частици на опиоид антагониста с покритие, което по същество предотвратява отделянето на антагонист. При някои предпочитани варианти за изпълнение покритието включва един или повече фармацевтично приемливи хидрофобни материали. Покритието за предпочитане е непроницаемо за опиоид агониста, който се съдържа и неразтворимо в гастроинтестиналната система, като по този начин по същество се предотвратява отделянето на опиоид антагонист когато формата за еднократно дозиране се прилага орално, както се възнамерява.

В съответствие, когато оралната форма за еднократно дозиране не се смеси, така че да компрометира целостта на покритието, опиоид антагонистът, съдържащ се, няма да бъде по същество отделен по време на първия час от преминаването през гастроинтестиналната система, и следователно няма да е достъпен за абсорбиране. При някои предпочитани варианти за изпълнение на настоящото изобретение, хидрофобният материал съдържа целулозен полимер или акрилен полимер, който е неразтворим в гастроинтестиналните течности и непроницаем за опиоид антагониста.

Терминът "частици" от опиоид антагонист, както се използва в настоящото, се отнася до гранули, сфероиди, перли или пелети, съдържащи опиоид антагониста. При някои предпочитани варианти за изпълнение, частиците от опиоид антагонист са под 0,2 до приблизително 2 mm диаметър, по-предпочитано приблизително 0,5 до приблизително 2 mm диаметър.

При някои варианти за изпълнение на настоящото изобретение, оралната форма за еднократно дозиране включва освен това, опиоид антагонист във форма, която може да се отдели и по този начин може да бъде отделен от оралната форма за еднократно дозиране, когато се прилага орално, като съотношението на опиоид агониста към формата, която може да се отделя на опиоид антагониста е такава, че формата за еднократно дозиране, когато се прилага орално, има обезболяващо действие. Например, когато опиоид антагонистът е с покритие, което по същество предотвратява неговото отделяне, и след това се смесва с опиоид агонист и се пресова в таблетки, известни количества от покритието може да се напука, като по този начин се излага опиоид антагониста на отделяне при орално прилагане.

За предпочитане, опиоид агонистът, използван в настоящото изобретение, може да се избере от група, състояща се от морфин, хидроморфон, хидрокодон, оксикодон, кодеин, леворфанол, мепиридин, метадон и техни смеси. Предпочитани примери за опиоид антагонисти, използвани в настоящото изобретение включват налтрексон, налоксон, налмефен, циклазоцин, левалорфан, техни фармацевтично приемливи соли и техни смеси.

При някои варианти за изпълнение на настоящото изобретение, съотношението на опиоид агониста и на опиоид антагониста, присъстващи във формата, която по същество не се отделя, е приблизително 1:1 до приблизително 50:1 тегл., за предпочитане приблизително 1:1 до приблизително 20:1 тегл. или 15:1 до приблизително 30:1. Тегловното съотношение на опиоид агониста към опиоид антагониста, както се използва в настоящата заявка, се отнася до теглото на активните съставки. Така например, теглото на опиоид антагониста изключва теглото на покритието или матрикса, който прави опиоид

антагониста във форма, която по същество не се отделя или други възможни инертни пълнители, асоциирани с частиците антагонист. При някои предпочитани варианти за изпълнение, съотношението е приблизително 1:1 до приблизително 10:1 тегл. Щом опиоид антагонистът е във форма, която по същество не се отделя, количеството на такъв антагонист във формата за еднократно дозиране може да варира в широки граници, тогава опиоид агонист/опиоид антагонист, комбинирани форми за еднократно дозиране, където и двете са във форма, която е достъпна за отделяне при прилагане, щом лекарствената форма не зависи от различните метаболизми или чернодробния клирънс за правилното функциониране. По съображения за сигурност, количеството на опиоид антагониста, присъстващ във форма, която по същество не се отделя се избира да не е увреждаща за хора, даже ако се отдели изцяло чрез смесване с формата за еднократно дозиране.

При някои предпочитани варианти за изпълнение на настоящото изобретение, опиоид агонистът включва хидрокодон, оксикодон или техни фармацевтично приемливи соли, а опиоид антагонистът, присъстващ във форма, която по същество не се отделя, включва налоксон, налтрексон или техни фармацевтично приемливи соли.

Оралната форма за еднократно дозиране, съдържаща опиоид агонист в комбинация с форма, която по същество не се отделя на опиоид антагонист включва, но без да се ограничава до, таблетки или капсули. Формите за еднократно дозиране на настоящото изобретение могат да включват който и да е желан фармацевтичен инертен пълнител, известен на специалистите в областта. Оралните форми за еднократно дозиране могат, освен това, да предоставят незабавно отделяне на опиоид агониста. При някои варианти за изпълнение, оралната форма за еднократно дозиране от настоящото изобретение предоставя удължено отделяне на опиоид агониста, съдържащ се в нея. Оралните форми за еднократно дозиране предоставящи забавено отделяне на опиоид агониста могат да се получат съгласно лекарствени форми/методи за получаване, известни на специалистите в областта на лекарствените форми, например, чрез

инкорпориране на носител за забавено отделяне в матрикс, съдържащ формата, която по същество не се отделя на опиоид антагонист; или чрез покритие за забавено отделяне на матрикс, съдържащ опиоид агониста и формата, която по същество да се отделя на опиоид антагониста.

Придобивките от резистентните на злоупотреба форма за еднократно дозиране са големи във връзка с оралните форми за еднократно дозиране на силни опиоид агонисти (например, оксикодон или хидрокодон), които предоставят обезболяващо действие, но са склонни да бъде злоупотребено с тях. Това важи в особена степен за продукти на опиоид агонист със забавено отделяне, които имат голяма доза желан опиоид агонист, за който се предвижда да се отдели след известен период от време във всяка форма за еднократно дозиране. Злоупотребяващите с лекарствени средства приемат такива продукти със забавено отделяне и раздробяват, смилат или нараняват по друг начин продукта, така че пълното съдържание на формата за еднократно дозиране да стане достъпна за незабавно абсорбиране. След като такова смесване на формата за еднократно дозиране от изобретението води до това, опиоид антагонистът също да стане достъпен за абсорбиране, настоящото изобретение предоставя средства за възпрепятстване на такава злоупотреба. Освен това, настоящото изобретение е насочено към риска от свръхдозирание на обикновените пациенти от "дъмпингов" ефект на пълната доза на опиоид агониста, ако продуктът по невнимание се сдъвче или счупи.

Терминът "забавено отделяне" се дефинира за целите на настоящото изобретение, като отделянето на опиоид агониста от оралната форма за еднократно дозиране при такава скорост, при която концентрациите (нивата) в кръвта (например, плазмата) да се поддържат в терапевтични граници (над минималната ефективна обезболяваща концентрация или "МЕАС"), но под токсичните нива, при един период от време от 8 до 24 h, за предпочитане при един период от време, показателен за двукратна за деня или еднократна за деня лекарствена форма.

Изобретението може да предостави един по-безопасен продукт (например, по-малко предизвикващ дихателна недостатъчност), ако се

злоупотреби с продукта, така както и такъв, който е с по-малко рискове от злоупотреба.

При някои варианти за изпълнение, в лекарствената форма се включва комбинация от два опиоид агониста. При други варианти за изпълнение, един или повече опиоид агонисти се включват, като се включва също и друго неопиоидно лекарство средство. Такива неопиоидни лекарствени средства трябва, за предпочитане, да предоставят допълнително обезболяване, и включват, например, аспирин, ацетаминофен, нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства ("NSAIDS"), NMDA антагонисти, и инхибитори на циклооксигеназа-II ("COX-II инхибитори").

При други варианти за изпълнение, могат да бъдат включени неопиоидни лекарствени средства, които да предоставят желан ефект, различаващ се от обезболяващия ефект, например, против кашлица, експекторален, деконгестантен (облекчаващ възпалението), или антихистаминови лекарствени средства, и други подобни.

За целите на настоящото изобретение, терминът "опиоид агонист" е взаимозаменяем с термина "опиоид" или "опиоидно обезболяващо" и включва комбинации на повече от един опиоид агонист, и включва също така, основата на опиоида, смес агонист-антагонист, частичен агонист, техни фармацевтично приемливи соли, техни стереоизомери, техни етери и естери, и техни смеси.

За целите на настоящото изобретение терминът "опиоид антагонист" трябва да включва комбинации на повече от един опиоид агонисти, и също да съдържа основата, неговите фармацевтично приемливи соли, неговите стереоизомери, неговите етери и естери, и техните смеси.

Изобретението, описано в настоящото се предполага, че включва всички фармацевтично приемливи соли на описаните опиоид агонисти и опиоид антагонисти. Фармацевтично приемливите соли включват, но без да се ограничават до соли на метали като натриева сол, калиева сол, *secium* сол и други подобни; алкалоземни метали, като калциева сол, магнезиева сол и други подобни; соли на органични киселини, като сол на триетиламин, сол на пиридин, пиколинова сол, сол на етанолламин, сол на триетаноламин, сол на дициклохексилламин, сол на N,N'-добензил-

етилензиамин и други подобни; соли на неорганични киселини, като хидрохлорид, хидробромид, сулфат, фосфат и други подобни; соли на органични киселини, като формиат, ацетат, трифлуороацетат, малеат, тартарат и други подобни; сулфонати, като метансулфонат, бензенсулфонат, *p*-толуенсулфонат и други подобни; соли на аминокиселини, като аргинат, аспартат, глутамат и други подобни.

Някои от опиоид агонистите и антагонистите, описани в настоящото могат да съдържат един или повече центрове на асиметрия и могат, следователно, да дадат начало на енантиомерни, диастереомерни и други стереоизомерни форми. Настоящото изобретение включва, също така, всички такива възможни форми, така както и техните рацемични и отново разтворени форми и техни смеси. Когато описаните в настоящото съединения съдържат олефинова двойна връзка или други центрове на геометрична асиметрия, и ако не е уточнено друго, се предполага, че включва и двата *E*- и *Z*-геометрични изомери. Всички тавтомери, също така, се предполага, че се обхващат от настоящото изобретение.

Както се използва в настоящото, терминът "стереоизомери" е общ термин за всички изомери на отделните молекули, които се различават единствено по тяхната пространствена ориентация на атомите. Той включва енантиомери и изомери на съединения с повече от един хирален център, които не са огледални образи един на друг (диастереомери).

Терминът "хирален център" се отнася до въглероден атом, към който са прикрепени четири отделни групи.

Терминът "енантиомер" или "енантиомерен" се отнася до молекула, която не може да се препокрие с нейния огледален образ и следователно оптически активна, при което енантиомерът върти равнината на поляризирана светлина на една страна, а нейното огледално изображение върти равнината на поляризирана светлина в противоположната посока.

Терминът "рацемична" се отнася до смес от равни части енантиомери, която е оптически неактивна.

Терминът "разтваряне" се отнася до разделянето или концентрирането или изчерпването на една от двете енантиомерни форми на

молекулата.

Настоящото изобретение се отнася, освен това, до метод за намаляване на потенциала на злоупотреба с опиоид агонист под орална форма за еднократно прилагане. Методът включва предоставяне на опиоид агониста в орална форма за еднократно прилагане, както е описано в настоящото.

#### Пояснение на приложените фигури

Фигура 1 представлява графично изображение на резултатите от пример 20;

фигура 2 - графично изображение на резултатите от пример 23;

фигура 3 - графично изображение на резултатите от пример 24.

#### Техническа същност на изобретението

Постолира се, че съществуват най-малкото три подвида рецептори на опиоиди, посочени като  $\mu$ , карра и  $\delta$ . В тази рамка,  $\mu$  рецепторът се разглежда като включен в продуцирането на суперспинално обезболяващо средство, дихателна недостатъчност, еуфория и физическа зависимост. Карра рецепторът се разглежда като включен в индуцирането на спинално обезболяване, миозис и седативно действие. Активирането на гама рецепторите причинява дисфория и халюцинации, така както и респираторни и вазомоторни стимулаторни ефекти. Рецептор, различаващ се от  $\mu$  рецептора и означен като гама, е бил описан при mouse vas deferens, Lord, et al., Nature, 1977, 267, 495-99. За опиоид агонистите се счита, че проявяват тяхното агонистично действие предимно при  $\mu$  рецептора и в по-малка степен при карра рецептора. Съществуват малко лекарствени средства, които изглежда действат като частични агонисти в един или друг рецепторен тип. Такива лекарствени средства включват налорфин, пропирам, и бупренорфин. И други лекарствени средства действат като компететивни антагонисти при  $\mu$  рецептора и блокират действието на морфиноподобните лекарствени средства, чрез проявяване на тяхното действие при капа и омега рецепторите. Терминът агонист-антагонист се създава да описва такъв механизъм на действие.

Настоящото изобретение се отнася до

опиоидно обезболяващо средство с контролирано отделяне, подобно по спектъра на обезболяване със съществуващите обезболяващи средства с контролирано отделяне, което е приведено в лекарствена форма с цел намаляване и довеждане до минимум на погрешната употреба, злоупотребата и отклонения. При някои варианти за изпълнение, тези характеристики се придават чрез включване на опиоид антагонист, като налтрексон HCl, който самия той е приведен в лекарствена форма в един единствен матрикс за контролирано отделяне. Свойствата на тази лекарствена форма се развиват, така че да отдели антагониста в условие на погрешно използване или смесване, на вече незначителни количества антагонист, които биха се отделили (едно количество, което не засяга обезболяващото действие, изпитано от пациента) при предписаните условия за използване.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, отделянето на антагонистичната съставка на лекарствената форма се изразява чрез скоростта на отделяне, постигната след смесване, например, чрез счупване или съдвкване, отнасящо се до количеството на отделеното от интактната лекарствена форма. Тогава съотношението се изразява като [Раздробени]/[Цели] и е желателно това съотношение да има цифрова стойност в граници от най-малкото 4:1 или повече (отделено от раздробените за 1 h/отделено от интактните за 1 h). Когато антагонистът е налтрексон се предпочита интактната дозирана форма да отдели по-малко от 0,25 mg, за предпочитане 0,125 mg или по-малко за 1 h, с 0,25 mg или повече отделяне на налтрексон след 1 h, когато формата за еднократно прилагане е раздробена или съдвкана. Отклонението на тези стойности се описва в примери 17, 18 и 19.

Настоящото изобретение предоставя орална форма за еднократно прилагане на опиоид агонист, полезна за намаляване потенциала на злоупотреба с опиоид агонист, съдържащ се в нея. Настоящото изобретение включва орална форма за еднократно прилагане, съдържаща орално терапевтично ефективно количество на опиоид агонист в комбинация с опиоид антагонист. Опиоид антагонистът присъства във форма, която по същество не се отделя.

При някои предпочитани варианти за изпълнение, опиоид антагонистът във форма, която по същество не се отделя включва частици на опиоид антагонист с покритие, което по същество предотвратява отделянето. При 5 предпочитани варианти, такова покритие заобикаля частиците на антагониста и е непроницаемо за лекарственото средство и е неразтворимо в гастроинтестиналната система. Когато формата за еднократно дозиране от 10 настоящото изобретение се прилага орално на хора, опиоид антагонистът не се отделя по същество от покритието и следователно не е достъпен за абсорбиране в тялото. Така опиоид антагонистът, въпреки че присъства във формата за еднократно дозиране, не блокира по същество 15 обезболяващото действие на опиоид агониста. Въпреки това, ако оралната форма за еднократно дозиране от настоящото изобретение се смеси, при компрометиране на целостта на покритието, 20 опиоид антагонистът, който се съдържа в нея, ще стане достъпен за поне частично блокиране на действието на опиоид агониста. Тази характеристика намалява потенциала за злоупотреба или отклонение на опиоид агониста в оралната форма за еднократно дозиране. Например, ако някой се опита да злоупотреби със 25 лекарственото средство, съдържащо се в оралната форма за еднократно дозиране на настоящото изобретение чрез, например, дъвкане, счупване, начукване или разтваряне в разтворител на топлина (например, по-висока от 45°C до 30 приблизително 50°C), покритието ще бъде повредено и повече няма да предпазва опиоид антагониста от отделяне. При прилагане, опиоид антагонистът ще се отдели и значително ще 35 блокира еуфоричното действие на опиоид агониста.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, съотношението на опиоид агониста 40 към опиоид антагониста с покритие е такова, че когато оралната форма за еднократно дозиране се смеси с компрометираната цялост на покритието, което прави опиоид антагонистът по същество да не се отделя, еуфоричното действие 45 на агониста би било анулирано от опиоид антагониста, когато се използва погрешно от субект човек, орално, парентерално, интраназално или сублингвално. При някои предпочитани варианти за изпълнение на изобретението, 50

еуфоричното действие на опиоид агониста би било анулирано от опиоид антагониста, когато се използва погрешно парентерално или сублингвално.

Настоящото изобретение включва, също така орална форма за еднократно дозиране, която съдържа форма, която се отделя на опиоид антагонист, заедно с опиоид агонист и частици на опиоид антагонист с покритие, като 5 съотношението на агонист към опиоид агонист без покритие е такова, че когато се прилага орално както се има предвид, оралната форма за еднократно дозиране да е ефективна за 10 обезболяване.

При някои други вариант за изпълнение на настоящето изобретение, опиоид агонистът, във форма, която по същество не се отделя, съдържа опиоид агонист, диспергиран в матрикс, който прави антагониста по същество 15 да не се отделя, при което матриксът съдържа един или повече фармацевтично приемливи хидрофобни материали. Антагонистът по същество не се отделя от матрикса, като по този начин не е направен достъпен да бъде абсорбиран 20 по време на преминаването през гастроинтестиналната система.

При някои други варианти за изпълнение на изобретението, опиоид агонистът в матрикса прави антагониста по същество да не отделя 25 съдържания опиоид антагонист, диспергиран в стопено екструдирани матрикс, при което матриксът съдържа един или повече фармацевтично приемливи хидрофобни материали.

При предпочитаните варианти за изпълнение, опиоид агонисти, полезни за настоящото изобретение включват, но без да се 30 ограничават до, алфентанил, алилпродин, алфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дихидрокодеин, дихидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетил бутират, дипипа- 35 нон, ептазоцин, етохептазин, етилметилтиамбутен, етилморфин, етонитазен, еторфин, дихидроеторфин, фентанил и производни, хероин, хидрокодон, хидроморфон, хидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леворфанол, левофе- 40 нацилморфан, лофентанил, мепиридин,

мептазинол, метазицин, метадон, метопон, морфин, мирофин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налорфин, налбуфен, нормофин, норпибанон, опиум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазицин, фенадоксон, фенорморфан, феназоцин, фенотеридин, пиминодин, пиритрамин, профептазин, промедол, проперидин, пропоксифен, суфентанил, тилидин, трамадол, смеси на които и да са от гореизброените соли, на които и да са от гореизброените, и други подобни. При някои варианти за изпълнение количеството на опиоид агониста в опиоидния състав, за които се иска защита може да е приблизително 75 ng до 750 mg.

При някои предпочитани варианти за изпълнение опиоид агонистът се избира от група, състояща се от хидрокодон, морфин, хидроморфон, оксикодон, кодеин, леворфанол, мепиридин, метадон, оксиморфон, бупренорфин, фентанил и негови производни, дипипанон, хероин, трамадол, еторфин, дихидроеторфин, буторфанол, леворфанол, или техни соли, или техни смеси. При някои предпочитани варианти за изпълнение, опиоид агонистът е оксикодон или хидрокодон. Еквианалгетични дози от тези опиоиди, в сравнение с 15 mg доза хидрокодон, са посочени в следващата таблица 1.

ТАБЛИЦА 1

## Еквианалгетични дози на опиоиди

Опиоид	Изчислена доза (mg)
Оксикодон	13,5
Кодеин	90,0
Хидроксикодон	15,0
Хидроморфон	3,375
Леворфанол	1,8
Мепиридин	135,0
Метадон	9,0
Морфин	27,0

Въпреки че оксикодонът и хидрокодонът са ефективни при контролирането на болката, съществува едно нарастване с тяхната злоупотреба от хора, които са физически зависими от опиоиди, или които погрешно използват опиоиди по нетерапевтични причини. Предишни опити с други опиоиди са показали намаляващ потенциал на злоупотреба, когато опиоидите се прилагат в комбинация с наркотичен антагонист, по-специално при пациенти, които са бивши пристрастени. Weinhold LL, et al., Buprenorphine Alone and in Combination with Naltraxone in Non-Dependent Humans, Drug and Alcohol Dependence 1992; 30:263-274; Mendelson J., et al., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin Pharm Ther. 1996; 60:105-114; и двете, от които

са включени в настоящото като литературна справка. Въпреки това, тези комбинации не съдържат опиоид антагонист, който да е във форма, която по същество не се отделя. По-скоро, опиоид антагонистът се отделя в гастроинтестиналната система, когато се прилага орално и става достъпен за абсорбиране, като се разчита на физиологията на гостоприемника, за да метаболизира диференциално агониста и антагониста и да обезсили агонистичното действие.

Хидрокодонът представлява полусинтетично наркотично обезболяващо средство и средство против кашлица с многобройни действия върху централната нервна система и гастроинтестиналната система. Химичният хидрокодон е

4,5-епокси-3-метил-17-метилморфинан-6-он, и е известен, също така като дихидрокодеинон. Както и други опиоиди, хидрокодонът може да доведе до навик и може да се предизвика зависимост от лекарствени средства от морфинов тип. В много големи дози, хидрокодонът, както други производни на опиума, води до потискане на дишането.

Оралната форма на хидрокодон също е достъпна в Европа (Белгия, Германия, Гърция, Италия, Люксембург, Норвегия и Швейцария), като средство против кашлица. Парентералната лекарствена форма също е достъпна в Германия, като средство против кашлица. За използване като противообезболяващо средство, хидрокодон битартрат е достъпен в търговската мрежа в САЩ единствено като фиксирана комбинация с лекарствени средства неопиати (т.е., ибупрофен, ацетаминофен, аспирин и др.) за облекчаване на умерена до умерено силна болка.

Общоприета форма за еднократно дозиране на хидрокодон е в комбинация с ацетаминофен, и е достъпна в търговската мрежа, например като Lortab® в САЩ от UCB Pharma, Inc, като 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg и 10/500 mg хидрокодон/ацетаминофен таблетки. Таблетките са достъпни в търговската мрежа, също при съотношение 7,5 mg хидрокодон битартрат и 650 mg ацетаминофен, и 7,5 mg хидрокодон битартрат и 750 mg ацетаминофен. Хидрокодонът в комбинация с аспирин се предписва на възрастни, като орална форма за еднократно дозиране, обикновено 1-2 таблетки дневно през 4-6 h, при необходимост за облекчаване на болката. Таблетната форма е от 5 mg хидрокодон битартрат и 224 mg аспирин с 32 mg кафеин, или 5 mg хидрокодон битартрат и 500 mg аспирин. Една относително нова лекарствена форма включва хидрокодон битартрат и ибупрофен. Vicoprofen®, достъпен в търговската мрежа в САЩ, от Knoll Laboratories, представлява таблетна форма, съдържаща 7,5 mg хидрокодон битартрат и 200 mg ибупрофен. Счита се, че настоящото изобретение включва всички такива лекарствени форми, с включването на частици опиоид антагонист, с покритие, което прави антагониста да не се отделя по същество.

Оксикодонът, известен под химичното наименование 4,5-епокси-14-хидрокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-он, представлява

опиоид агонист, чието главно терапевтично действие е да обезболява. Други терапевтични действия на оксикодона включват анксиолизис (чувство на потиснатост), еуфория и чувство на релаксиране. Точният механизъм на неговото обезболяващо действие е известно, но специфични рецептори на опиоиди на централната нервна система за ендогенни съединения с опиоидподобно действие са били идентифицирани в мозъка и гръбначния мозък и играят роля при обезболяващото действие на лекарствените средства.

Оксикодонът е достъпен в търговската мрежа в САЩ, например Oxycotin® от Purdue Pharma L. P. като таблетки с контролирано отделяне за орално прилагане, съдържащи 10 mg, 20 mg, 40 mg или 80 mg оксикодон хидрохлорид, и OxyIR™, също от Purdue Pharma L.P., като капсули за незабавно отделяне, съдържащи 5 mg оксикодон хидрохлорид. За настоящото изобретение се счита, че включва всички такива лекарствени форми, с включване на опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя.

При предпочитани варианти за изпълнение, опиоид антагонистът включва налтрексон, налмефен, циклазацин, левалофан и техни смеси. При някои предпочитани варианти за изпълнение, опиоид антагонистът е налоксон или налтрексон. При някои варианти за изпълнение опиоид антагонистът, присъстващ във форма, която по същество не се отделя, може да бъде приблизително 10 ng до 275 mg.

Налоксонът представлява опиоид антагонист, който е почти свободен от агонистични действия. Подкожни дози от до 12 mg налоксин продуцират неотличими субективно ефекти, а 24 mg налоксон причиняват единствено лека сънливост. Малки дози (0,4-0,8 mg) налоксон, приложени интрамускулно или интравенозно при човек предпазват или бързо обръщат действието на морфиноподобните опиоид агонисти. Докладвано е, че 1 mg налоксон интравенозно напълно блокира действието на 25 mg хероин. Действията на налоксона се изразяват почти незабавно след интравенозно прилагане. Лекарственото средство се абсорбира след орално прилагане, но е докладвано, че бързо се метаболизира в неактивна форма при неговото първо



преминаване през черния дроб, така както бе докладвано, че е значително по-слабо, отколкото ако се приложи парентерално. За орална форма за еднократно дозиране от над 1 g се докладва, че се метаболизира почти напълно за по-малко от 24 h. Докладвано е, че 25% от налксона, приложен сублингвално се абсорбира. Weinberg, et al., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44:335-340.

Други опиоид антагонисти, например циклазоцин и налтрексон, и двата от които имат циклопропилметилни замествания върху азота, задържат повечето от тяхната ефикасност чрез оралния път на прилагане и тяхната продължителност на действие е много по-голяма, приближаваща 24 h след оралната форма за еднократно дозиране.

При лечението на пациенти, преди това пристрастени към опиоиди, налтрексонът е бил използван в големи орални дози (над 100 mg), за да предотвратява еуфоричните действия на опиоид агонистите. За налтрексона е докладвано, че проявява силно преференциално блокиращо действие срещу  $\mu$  над delta сайтовете. Налтрексонът е известен като синтетичен събрат на оксиморфона с опиоид агонистични свойства, и се различава по структура от оксиморфона по замествания на метиловата група, разположена върху азотния атом на оксиморфона с циклопропилметилова група. Хидрохлоридната сол на налтрексона е разтворима във вода до приблизително 10 mg/cc. Фармакологичните и фармакокинетични свойства на налтрексона са били оценени при многобройни изследвания при животни. Виж например, Gonzales. JP, et al., Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. Drugs 1988; 35:192-213, включено в настоящото като литературна отправка. След орално прилагане, налтрексонът бързо се абсорбира (за 1 h) и има орална биодостъпност в граници от 5-40%. Налтрексоното свързване на протеините е приблизително 21%, а обема на разпределение след прилагане на единична доза е 16,1 l/kg.

Налтрексонът е достъпен в търговската мрежа от фирмата (Revia®, DuPont) за лечение на алкохолна зависимост и за блокиране на

екзогенно приложени опиоиди. Виж например, Revia (таблетки налтрексон хидрохлорид). Physician & Desk Reference 51<sup>st</sup> ed., Montvale, NJ. "Medical Economics" 1997; 51:957-959. Доза от 50 mg Revia® блокира фармакологичното действие на 25 mg IV, приложен хероин до 24 h.

Известно е, че при съвместно прилагане с морфин, хероин или други опиоиди на хронична основа, налтрексонът блокира развитието на физическа зависимост от опиоиди. Вярва се, че методът, чрез който налтрексонът блокира действието на хероина е чрез компетитивно свързване с опиоидните рецептори. Налтрексонът е бил използван за лечение на наркотична зависимост чрез пълно блокиране на действието на опиоидите. Открито бе, че най-успешното използване на налтрексона, за наркотична зависимост при зависимите от наркотици, има добри прогнози, част от съзнателната работна или рехабилитационна програма включва поведенчески контрол или други методи засилващи съгласието. За лечението на наркотична зависимост с налтрексон е желателно пациентът да е чист от опиоиди, за 1 период от поне 7-10 дни. Първоначалната доза налтрексон за такива цели характерно е била от приблизително 25 mg, и ако не се появят признаци на отхвърляне, дозата може да бъде увеличена до 50 mg на ден. Дневна доза от 50 mg се счита, че продуцира адекватно клинично блокиране на действието на парентерално приложени опиоиди. Налтрексонът е бил използван, също така, за лечение на алкохолизъм, като допълнение към социалните и психотерапевтичните методи.

При някои варианти за изпълнение на изобретението съотношението на опиоид агониста към формата, която по същество не се отделя на опиоид антагониста в оралната форма за еднократно дозиране, е такова, че действието на опиоид агониста е най-малкото частично блокирано, когато формата за еднократно дозиране се дъвче, счупва или разтваря в разтворител и загрява, и се прилага орално, интраназално, парентерално или сублингвално. Щом оралната форма за еднократно дозиране на настоящото изобретение, при правилно прилагане както е предвидено, не свързва по същество отделянето на опиоид агонист, количеството на антагониста може да варира по-

широко, отколкото ако опиоид антагонистът е достъпен да бъде отделен в гастроинтестиналната система при орално прилагане. Поради съображения за сигурност, количеството антагонист, присъстващ във форма, която по същество не се отделя, не трябва да е нараняващо за хора, даже и при пълно отделяне. Съотношението на определен опиоид агонист към антагонист може да се определи без ненужно експериментиране от специалиста в областта.

При някои варианти за изпълнение на настоящото изобретение, съотношението на опиоид агониста и на опиоид антагониста, присъстващ във форма, която по същество не се отделя, е приблизително 1:1 до приблизително 50:1 тегл., за предпочитане от приблизително 20:1 тегл. При някои предпочитани варианти за изпълнение, съотношението е от приблизително 1:1 до приблизително 10:1 тегл. При един предпочитан вариант за изпълнение на изобретението, опиоид агонистът съдържа оксикодон или хидрокодон и присъства в количество от приблизително 15-45 mg, а опиоид антагонистът съдържа налтрексон и присъства в приблизително 0,5-5 mg.

Оралната форма за еднократно дозиране на настоящото изобретение може, освен това, да включва в допълнение към опиоид агонист и антагонист, едно или повече лекарствени средства, които могат да действат или да не действат синергично с тях. Така, при някои варианти за изпълнение на изобретението, комбинация от два опиоид агониста може да бъде включена във формата за еднократно дозиране, в допълнение към опиоид антагониста. Например, формата за еднократно дозиране може да включва два опиоид агониста, притежаващи различни свойства, като полуживот, разтворимост, сила и комбинация от горепосочените. При един друг вариант се включват един или повече опиоид агониста, като освен това се включва и друго неопиоидно лекарство средство, в допълнение към опиоид антагониста. Такива неопиоидни лекарствени средства биха предоставяли, за предпочитане, допълнително обезболяващо действие и включват, например, аспирин, ацетаминофен; нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства ("NSAID"), например, ибупрофен, кетопрофен, и др.; N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторен антагонист,

например, морфинан, като декстрометорфан или декстрофан, или кетамин; циклооксигеназа-II инхибитори ("COX-II инхибитори"); и/или глицин рецептор антагонист.

При някои предпочитани варианти за изпълнение на настоящото изобретение, изобретението се отнася до използване на ниски дози на опиоидни обезболяващи средства благодарение на включването на допълнителен неопиоид агонист, като NSAID или COX-2 инхибитори. Чрез използване на ниски количества на едно от двете или на двете лекарствени средства, страничните действия, асоциирани с ефикасността на контролиране на болката при хора се намаляват.

Подходящи нестероидни противовъзпалителни средства включват ибупрофен, диклофенак, напроксен, беноксапрофен, флурбипрофен, фенопрофен, флуобофен, триоксепрофен, индопрофен, пиропрофен, карпрофен, оксапрозин, прамопрофен, муропрофен, тиоксапрофен, супрофен, аминопрофен, тиетрофенова киселина, флупрофен, буклоксидинова киселина, индометацин, сулиндак, толметин, зомепирак, тиопинак, зидометацин, ацетметацин, фентиазак, клиданс, окспинак, мефенемагинова киселина, меклофенаминова киселина, флуфенаминова киселина, нуфлеминова киселина, толфенаминова киселина, дифруризал, флуфенизал, пироксикам, судоксикам или изоксикам и други подобни. Полезни форми за еднократно дозиране на тези лекарствени средства са добре известни на специалистите в областта.

Антагонисти на рецептора на N-метил-D-аспартат (NMDA) са добре известни от състоянието на техниката и включват, например, морфинани като декстрометорфан или декстрорфан, кетамин, d-метадон или техен фармацевтично приемлив носител. За целите на настоящото изобретение, терминът "NMDA антагонист" се счита, че включва лекарствени средства, които блокират главното интрацелуларно следствие на NMDA-рецептор активиране, например, ганглиозид, като GM<sub>1b</sub> или GT<sub>1b</sub> фенотиазин, като трифлурперазин или нафталенсулфонамид, като N-(6-аминотексил)-5-хлоро-1-нафталенсулфонамид. Тези лекарствени средства се счита, че инхибират развитието на толерантност към и/или зависимост или привикване към лекарствени средства,

например, наркотични обезболяващи средства, като морфин, кодеин, и др. В US 5,321,012 и US 5,556,838 (и двата притежание на Mayer, et al.), като и двата се включват в настоящото като литературна справка. NMDA антагонист може да е включен самостоятелно или в комбинация с локална анестезия, като лидокаин, както е описано в патентите на Mayer et al.

Лечението на хроничната болка чрез използване на антагонист на глицинов рецептор и идентифицирането на такива лекарствени средства се описва в US 5,514,680 (Weber, et al.), включен в настоящото като литературна справка.

Докладвани са в състоянието на техниката COX-2 инхибитори и за много химически структури е известно, че продуцират инхибиране на циклооксигеназа-2. COX-2 инхибитори са описани например, в US 5,616,601; US 5,604,260; US 5,593,994; US 5,550,142; US 5,536,752; US 5,521,213; US 5,475,995; US 5,639,780; US 5,604,253; US 5,552,422; US 5,510,368; US 5,436,265; US 5,436,265; US 5,409,944 и US 5,130,311, всичките от които са включени в настоящото като литературна справка. Някои предпочитани COX-2 инхибитори включват целекоксиб (SC-58635), DUP-697, флосулид (CGP-28238), мелоксикам, 6-метокси-2 нафтилоцетна киселина (6-MNA), МК-966 (известно също като Vioxx), набуметон (предшественик на 6-MNA), нимесулид, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; или техни комбинации. Нивото на формата за еднократно дозиране на COX-2 инхибитора от приблизително 0,005 mg до приблизително 140 mg на килограм телесно тегло на ден са терапевтично ефективни в комбинация с опиоидно обезболяващо средство. Алтернативно, приблизително 0,25 mg до приблизително 7 g на пациент на ден от COX-2 инхибитор се прилага в комбинация с опиоидно обезболяващо.

При един друг вариант за изпълнение, може да се включи неопиоидно лекарствено средство, което да доставя желан ефект, различен от обезболяващия, например, против кашлица, експекторален, деконгестантен (облекчаващ възпалението), антихистаминови лекарствени средства, локални анестетици и други подобни.

Получаване на опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя

При някои варианти за изпълнение на настоящото изобретение, един опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя може да се получи чрез комбиниране на антагонист с един или повече фармацевтично приемливи хидрофобни материали. Например, частици опиоид антагонист могат да бъдат покрити с покривен слой, който предотвратява по същество отделянето на антагониста, като покритието включва хидрофобния(ите) материал(и). Друг пример би бил опиоид антагонист, който е диспергиран в матрикс, който прави антагониста във форма, която по същество не се отделя, като матриксът включва хидрофобен(и) материал(и). При някои варианти за изпълнение, фармацевтично приемливите хидрофобни материали включват целулозен полимер, избран от група, състояща се от етилцелулоза, ацетат целулоза, пропионат целулоза (ниско, средно или високо молекулно тегло), ацетат пропионат целулоза, ацетат бутират целулоза, ацетат фталат целулоза и трицетат целулоза. Пример за етилцелулозата е такъв, който има етоксидно съдържание от 44 до 55%. Етилцелулоза може да се използва под формата на алкохолен разтвор. При някои други варианти за изпълнение, хидрофобният материал включва полимлечна киселина, полигликолова киселина или съполимер на полимлечната киселина и полигликоловата киселина.

При някои варианти за изпълнение, хидрофобният материал може да включва целулозен полимер, избран от група, състояща се от целулозен етер, целулозен естер, целулозен естер етер и целулоза. Целулозният полимер има степен на заместване, D. S., върху анхидроглюкозната единица, от повече от 0 и до 3, включително. Под степен на заместване се има предвид средният брой на хидроксилни групи, присъстващ върху анхидроглюкозната единица, включително целулозния полимер, които са заместени от заместващи групи. Представителни материали включват полимер, избран от група, състояща се от целулозен ацилат, целулозен диацилат, целулозен триацилат, целулозен ацетат, целулозен диацетат, целулозен триацетат, моно-, ди- и трицелулозни алканилати, моно-, ди- и трицелулозни ароилати, и моно-, ди- и трицелулозни алкенилати. Примерни полимери включват ацетат целулоза, притежаваща D. S. и ацетилно

съдържание да 21%; ацетат целулоза, притежаваща ацетилно съдържание до 32 до 39,8%; ацетат целулоза, притежаваща D. S. от 1 до 2 и ацетилно съдържание от 21 до 35%; ацетат целулоза, притежаваща D. S. от 2 до 3 и ацетилно съдържание от 35 до 44,8%.

По-характерни целулозни полимери включват пропионат целулоза, притежаваща D. S. от 1,8 и пропилно съдържание от 39,2 до 45 и хидроксилно съдържание от 2,8 до 5,4%; ацетат 10 бутират целулоза, притежаваща D. S. от 1,8, ацетилно съдържание от 13 до 15% и съдържание на бутирил от 34 до 39%; ацетат бутират целулоза, притежаваща ацетилно съдържание от 2 до 29%, съдържание на бутирил и от 17 до 53 % и 15 хидроксилно съдържание от 0,5 до 4,7%; целулозен триацетат, притежаващ D. S. от 2,9 до 3, както целулозен триацетат, целулозен тривалериат, целулозен трилаурат, целулозен трипалмитат, целулозен трисулцинат, и целулозен триоктаноат; целулозен диацетат, притежаващ D. S. от 2,2 до 2,6, както целулозен дисулцинат, целулозен дипалмитат, целулозен диоктаноат, целулозен дипентаноат, и съестери на целулоза, както ацетат бутират целулоза, ацетат октаноат 25 целулоза и ацетат пропионат целулоза.

Допълнителните целулозни полимери, използвани за получаване на опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя, включват ацеталдехид диметил ацетат целулоза, 30 целулозен ацетат етилкарбамат, целулозен ацетат метилкарбамат, и целулозен ацетат диметиламино-целулоза ацетат.

Един акрилов полимер, използван при получаването на опиоид антагониста във форма, която по същество не се отделя включва, но без да се ограничава до, акрилни смоли, включващи съполимери, синтезирани от акрилови и метакрилови естери (например, съполимерите на нисш алкилов естер на акрилова киселина и нисш алкилов естер на метакрилова киселина), съдържащи от приблизително 0,02 до приблизително 0,03 mol от три (нисш алкил) амониева група за mol от използваните акрилови и метакрилови мономери. Пример за подходящи акрилови смоли 45 е полимер, произведен от Rohn Pharma GmbH и продавано в търговската мрежа под търговска марка Eudragit®RS. Предпочита се Eudragit RS30D. Eudragit®RS е водонерастворим съполимер на етил акрилата (EA), метил 50

метакрилата (MM) и триметиламониев етил метакрилат хлорида (TAM), в който моларното съотношение на TAM към останалите съставки (EA и MM) е 1:40. Акрилови смоли като Eudragit®RS могат да се използват под формата на водни суспенсии.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, акриловият полимер може да се избере от група, състояща се от съполимери на акриловата киселина и на метакриловата киселина, съполимери на метил метакрилата, етоксietил метакрилати, цианоетил метакрилат, поли(акрилова киселина), поли(метакрилова киселина), съполимер на алкиламин метакрилова киселина, поли(метил метакрилат), полиметакрилат, съполимер на поли(метил метакрилат), полиакриламид, съполимер на аминокрил метакрилат, поли(анхидрид на метакриловата киселина), и съполимер на глицидил метакрилат.

Когато опиоид антагонистът във форма, която по същество не се отделя включва частици опиоид антагонист, покрити с покритие, което прави антагонистът, по същество да не се отделя, и когато се използва целулозен полимер или акрилов полимер за получаването на покривния състав, подходящи пластификатори, например, ацетил триетил цитрат и/или ацетил трибутил цитрат могат също да се смесят с полимера. Покривният слой може, също така, да включва добавки, като оцветяващи средства, талк и/или магнезиев стеарат, които са добре известни от предшестващото състояние на покритията.

Покривният състав може да се приложи върху частиците опиоид антагонист чрез разпръскване върху частиците, чрез използване на подходящо оборудване за разпръскване, известно от състоянието на техниката. Например, може да се използва Wuster система в кипящ слой, в която въздушен поток, с долно инжектиране, флуидизира покривния материал и се провежда сушене, докато неразтворимият покривен полимерен слой се разпръсква отгоре. Дебелината на покритието зависи от характеристиките на конкретния покривен състав, който се използва. Въпреки това, във възможностите на специалиста в областта е да определи чрез рутинни експерименти оптималната дебелина на конкретния покривен слой, необходима за определена форма за еднократно дозиране на настоящото изобретение.

Фармацевтично приемливият хидрофобен материал, полезен за получаване на опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя, включва биоразграждащ се полимер, който включва поли(млечна/гликолова киселина) ("PLGA"), полилактид, полигликолид, полианхидрид, полиортоестер, поликапролактони, полифосфазени, полизахариди, протеинови полимери, полиестери, полидиоксанон, полиглюконат, съполимери на полимлечна киселина-полиетиленоксид, поли(хидроксibuтират), полифосфоестер или техни смеси или смеси.

При някои варианти за изпълнение, биоразграждащият се полимер включва поли(млечна/гликолова киселина), съполимер на млечна и гликолова киселина, има молекулно тегло от приблизително 2,000 до приблизително 500,000 Da. Съотношението на млечна киселина към гликолова киселина е от приблизително 100:0 до приблизително 24:75, като съотношение на млечна киселина към гликолова от 65:35 е предпочитано.

Поли(млечна/гликолова киселина) може да се получи чрез методите, посочени в US 4,293, 539 (Ludwig et al.), чието описание е включено в настоящото в неговата цялост, като литературна справка. Накратко, Ludwig получава съполимера чрез кондензиране на млечна киселина и гликолова киселина в присъствие на лесно отстраняем катализатор на полимеризация (например, силна кисела йонообменна смола, като Dowex HCR-W2-H). Количеството катализатор не е критично за полимеризирането, но характерно е от приблизително 0,01 до приблизително 20 тегл. ч., по отношение на общия обем от комбинирана млечна киселина и гликолова киселина. Реакцията на полимеризиране може да се проведе без разтворител, при температура от приблизително 100°C до приблизително 250°C за от приблизително 48 h до приблизително 96 h, за предпочитане при понижено налягане, за да се улесни отделянето на водата и страничните продукти. След това се извлича поли(млечна/гликолова киселина) чрез филтруване на стопена реакционна смес в органичен разтворител, като дихлорметан или ацетон и последващо филтруване, за да се отдели катализатора.

След като се получи опиоид антагониста, във форма, която по същество не се отделя, той

може да се комбинира с опиоид агонист, заедно с конвенционалните инертни пълнители, известни от състоянието на техниката, за да се получи оралната форма за еднократно дозиране на настоящото изобретение.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, оралната форма за еднократно дозиране е капсула или таблетка. Когато е изготвена под формата на таблетка, опиоид антагонистът и агонистът могат да се комбинират с един или повече инертни, нетоксични фармацевтични пълнители, които са подходящи за производството на таблетки. Такива пълнители включват, например, инертен разредител, като лактоза; гранулиращо и дезинтегриращо средство, като царевично нишесте; свързващо средство, като нишесте; и смазващо средство, като магнезиев стеарат.

Оралната форма за еднократно дозиране на настоящето изобретение може да се приведе в лекарствена форма за непосредствено отделяне на опиоид агониста, който се съдържа в нея. При един друг вариант за изпълнение на изобретението, въпреки това, оралната форма за еднократно дозиране предоставя удължено отделяне на опиоид агониста.

При някои варианти за изпълнение, оралната форма за еднократно дозиране, предоставяща удължено отделяне на опиоид агониста, може да се получи чрез смесване на опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя с агониста и приемливи фармацевтични пълнители, за да се предостави таблетка, след което да се нанесе покритие върху таблетката, което покритие да е с удължено отделяне.

При някои варианти за изпълнение на изобретението, таблетки на опиоид агонист с удължено отделяне могат да се получат чрез размесване на формата, която по същество не се отделя на опиоид антагонист с опиоид антагонист в матрикс, който осигурява таблетките с качества на удължено отделяне.

Подробно описание на получаването на орална форма за еднократно дозиране с удължено отделяне, съгласно настоящото изобретение е посочено по-долу.

Получаване на форми за еднократно дозиране с контролирано отделяне, съдържащи опиоид агонист и форма на опиоид антагониста, която по същество не се отделя

Комбинация на опиоид агонист и опиоид антагонист във форма, която по същество не се отделя може да се приведе в лекарствена форма като орална форма за еднократно дозиране с контролирано или удължено отделяне във всякаква подходяща таблетка, таблетка с покритие или лекарствена форма от множество частици, известна на специалистите в областта. Оралната форма за еднократно дозиране с удължено отделяне може по желание да включва носител с удължено отделяне, който е инкорпориран в матрикс заедно с опиоид агониста и недостъпна форма на опиоид антагонист, или може да се приложи като покритие с удължено отделяне.

При някои варианти за изпълнение, при които опиоид агонистът включва хидрокодон, оралната форма за еднократно дозиране с удължено отделяне може да съдържа обезболяващи дози от приблизително 8 mg до приблизително 50 mg хидрокодон за еднократна доза. При оралните форми за еднократно дозиране с удължено отделяне, при които хидроморфон е терапевтично активния опиоид агонист, той се включва в едно количество от приблизително 2 mg до приблизително 64 mg хидроморфон хидрохлорид. При един друг вариант за изпълнение, опиоид агонистът включва морфин и оралната форма за еднократно дозиране с удължено отделяне на настоящото изобретение включва от приблизително 2,5 mg до приблизително 800 mg морфин тегл., и оралните форми за еднократно дозиране с удължено отделяне на настоящото изобретение включват от приблизително 2,5 mg до приблизително 800 mg морфин тегл. При един друг вариант за изпълнение на изобретението, опиоид агонистът включва оксикодон и орална форма за еднократно дозиране с удължено отделяне, която съдържа от приблизително 2,5 mg до приблизително 800 mg оксикодон. При някои предпочитани варианти за изпълнение, оралната форма за еднократно дозиране с удължено отделяне включва от приблизително 20 mg до приблизително 30 mg оксикодон. Лекарствените форми с контролирано отделяне на оксикодон са известни от състоянието на техниката. Следващите документи описват различни лекарствени форми с контролирано отделяне на оксикодон за използване в тук описаното изобретение, и методи за получаването им: US 5,266,331; US 5,549,912; US 5,508,042 и

US 5,656,293. Опиоид агонистът може да включва трамадол, а оралните форми за еднократно дозиране с удължено отделяне да включват от приблизително 25 mg до приблизително 800 mg трамадол на единица за дозиране. Формата за еднократно дозиране може да съдържа повече от един опиоид агонист, за да достави по същество еквивалентен терапевтичен ефект. Алтернативно, формата за еднократно дозиране може да съдържа моларни еквивалентни количества на други соли на опиоид агониста, полезни в настоящето изобретение.

При един предпочитан вариант за изпълнение на настоящето изобретение, оралната форма за еднократно дозиране с удължено отделяне включва такива частици, които съдържат опиоид агониста, при което частиците са с диаметър от приблизително 0,1 mm до приблизително 2,5 mm, за предпочитане от приблизително 0,5 mm до приблизително 2 mm.

Частиците опиоид агонист са за предпочитане покрити с филм от продукт, който позволява отделяне на опиоид агониста с забавена скорост във водна среда. Това филмово покритие се избира така, че да се постигне, в комбинация с други установени качества, желана *in vitro* скорост на отделяне. Формите за еднократно дозиране с удължено отделяне с покритие от настоящото изобретение трябва да е в състояние да произведе силен, непрекъснат филм, който да е гладък и елегантен, способен да поддържа пигменти и други добавки на покритието, нетоксичен, инертен и нелепкав.

Формите за еднократно дозиране включват опиоид агонист и опиоид антагонистът във форма, която по същество не се отделя, може по желание да е с покритие от един или повече материала, подходящи за регулиране на отделянето на опиоид агонист или за предпазване на лекарствената форма. При един вариант за изпълнение, покритията се предоставят, такива, че да позволят както рН-зависимо, така и рН-независимо отделяне, например, когато се излага на гастроинтестиналната течност. рН-зависимо покритие служи за отделяне на опиоида в желани места на гастроинтестиналния (GI) тракт, например, стомаха или тънките черва, така че да се осигури профил на абсорбиране, който да е в състояние да осигури най-малкото

приблизително 8 h или за предпочитане приблизително 12 h, до приблизително 24 h, обезболяващо действие на пациента. Когато се желае рН-независимо покритие, покритието се проектира да постигне оптимално отделяне на опиоида, без значение от промените на рН-то в заобикалящата течност, например, гастроинтестиналният тракт. Възможно е, също така, да се получи лекарствена форма от състави, които отделят част от дозата на едно определено място от гастроинтестиналният тракт, например, стомаха, и отделят останалото от дозата на друго място от гастроинтестиналният тракт, например, тънките черва.

Лекарствени форми, съгласно изобретението, които използват рН-зависими покрития, за получаване на лекарствени форми също така придават повтарящо се действие, при което върху незащитеното лекарство средство се нанася покритие над вътрешното покритие и се отделя в стомаха, докато останалото, което е защитено от вътрешното покритие, се отделя по-надолу в гастроинтестиналният тракт. Покритията, които са рН-зависими и могат да се използват съгласно настоящото изобретение включват шеллак, целулозен ацетатен фталат (САР), поливинил ацетат фталат (PVAP), хидроксипропил-метил-целулозен фталат, и съполимери на естера на метакриловата киселина, зеин и други подобни.

При някои предпочитани варианти за изпълнение, субстратът (например, перли със сърцевина от таблетка, частици с матрикс), съдържащи опиоидното обезболяващо средство (със или без СОХ-2 инхибитор) е с покритие от хидрофобен материал, избран от (i) алкилцелулоза; (ii) акрилов полимер; или (iii) тяхна смес. Покритието може да се нанесе под формата на органичен или воден разтвор или дисперсия. Покритието може да бъде нанесено, така че да се получи нарастване на теглото от приблизително 2 до 25% от субстрата, с цел да се получи желания профил на удължено отделяне. Покритията, които произлизат от водни дисперсии са описани подробно, например, в US 5,273,760 и US 5,286,493, притежание на заявителя на настоящото изобретение и са включени в настоящото като литературна справка.

Други примери за лекарствени форми и покрития с удължено отделяне, които могат да се използват съгласно настоящото изобретение

включват патенти на притежателя №№ 5,324,351; 5,356,467 и 5,472,712, включени в настоящото в тяхната цялост, като литературна справка.

#### Алкилцелулозен полимер

Целулозните материали и полимери, включително алкилцелулоза, предоставят хидрофобни материали, които добре подхождат за покритие на перлите, съгласно изобретението. Единствено като пример, един предпочитан алкилцелулозен полимер е етилцелулозата, въпреки че специалистът в областта би преценил, че други целулози и/или алкилцелулозни полимери могат лесно да бъдат използвани, самостоятелно или в много комбинации, като цяло или част от хидрофобно покритие, съгласно изобретението.

Една водна дисперсия, намираща се в търговската мрежа, от етилцелулоза е Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, USA). Aquacoat® се получава чрез разтваряне на етилцелулозата във водонесмесващ се органичен разтворител, след което, същият се емулгира във вода, в присъствие на повърхностно активни средства и стабилизатори. След хомогенизирането, за да се образуват субмикронни капки, органичният разтворител се изпарява под вакуум, за да се образува псевдолатекс. Пластификаторът не се включва в псевдолатекса по време на производствената фаза. Така, преди да се използва същото, както покритието, е необходимо интимно да се смеси Aquacoat® с подходящ пластификатор преди използването.

Друга водна дисперсия от етилцелулоза е разпространена като Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, USA). Този продукт се получава чрез инкорпориране на пластификатор в дисперсията по време на производствения процес. Топла стопилка от полимер, пластификатор (дibuтил себакат) и стабилизатор (олеинова киселина) се получава като хомогенна смес, която след това се разрежда с алкален разтвор, за да се получи водна дисперсия, която може да се приложи директно върху субстратите.

#### Акрилни полимери

При друг предпочитан вариант за изпълнение на настоящото изобретение, хидрофобният материал, включващ покритието с контролирано отделяне, представлява фармацевтично приемлив акрилов полимер, включително, но без да се ограничава до, съполимери на акрилова



киселина и метакрилова киселина, съполимери на метил метакрилат, етоксидил метакрилати, цианоетил метакрилат, поли(акрилова киселина), поли(метакрилова киселина), съполимер на алкиламид на метакриловата киселина, 5 поли(метил метакрилат), полиметакрилат, съполимер на поли(метил метакрилат), полиакриламид, съполимер на аминокрил метакрилат, поли(анхидрид на метакрилова киселина) и съполимери на глицидил 10 метакрилата.

При някои предпочитани варианти за изпълнение, акриловият полимер се състои от един или повече съполимери на амониев метакрилат. Съполимерите на амониев метакрилат са добре известни от състоянието на техниката, и са описани в NF XII, като напълно полимеризирани съполимери на естери на акрилова и метакрирова киселини, с ниско съдържание на кватернерни амониев групи. 15

С: цел да се достигне желаня профил на разлагане може да е необходимо да се включат два или повече амонигово метакрилатни съполимери, притежаващи различни физически свойства, така както и различно моларно съотношение на кватернерните амониев групи към неутралните (мет)акрилатни естери. 20

Някои полимери от типа естери на метакрилова киселина са полезни за получаване на рН-зависими покрития, които могат да се използват съгласно настоящото изобретение. Например, съществува фамилия от съполимери, синтезирани от диетиламиноетил метакрилат и други неутрални метакрилови естери, също известни като съполимер на метакрилова киселина или полимерни метакрилати, разпространени в търговската мрежа като Eudragit® от Rohm Tech. Inc. Съществуват няколко различни вида Eudragit®. Например Eudragit® E е един пример за метакрилов кисел съполимер, който набъбва 40 и се разтваря в кисела среда. Eudragit® L е метакрилов кисел съполимер, който не се топи при приблизително  $\text{pH} < 5,7$  и е разтворим при приблизително  $\text{pH} > 6$ . Eudragit® S не се топи при приблизително  $\text{pH} < 6,5$  и се разтваря при 45 приблизително  $\text{pH} > 7$ . Eudragit® RL и Eudragit® RS набъбват във вода и количеството абсорбирана вода от тези полимери е рН-зависимо, въпреки това, формите за еднократно дозиране с покритие с Eudragit® RL и RS са рН- 50

независими.

При някои предпочитани варианти за изпълнение, акриловото покритие включва смес от две акрилови смоли глазури, разпространени в търговската мрежа от Rohm Pharma под търговските наименования Eudragit® RL30D и Eudragit® RS30D, съответно. Eudragit® RL30D и Eudragit® RS30D са съполимери на акриловия и метакриловите естери с ниско съдържание на кватернерни амониев групи, като моларното съотношение на амониевите групи към останалите неутрални (мета)акрилови естери е от 1:20 при Eudragit® RL30D и от 1:40 при Eudragit® RS30D. Средното молекулно тегло е от приблизително 150,000. Кодовото означение RL (висока пропускливост) и RS (ниска пропускливост) се отнасят до качествата на проникваемост на тези средства. Eudragit® RL/RS смесите са неразтворими във вода и в храносмилателни течности. Въпреки това, покритията, образувани от същото, могат да се гълтат и са разтворими във водни разтвори и храносмилателни течности.

Eudragit® RL/RS дисперсията на настоящото изобретение може да се смеси заедно в каквото и да е желано съотношение, с цел задължително да се получи форма за еднократно дозиране с удължено отделяне, притежаваща желаня профил на разреждане. Желаните форми за еднократно дозиране с удължено отделяне, могат да се получат, например, от забавящо покритие, произлязло от 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL и 50% Eudragit® RS, и 10% Eudragit® RL: Eudragit® 90% RS. Разбира се, специалистът в областта би разпознал, че други акрилни полимери могат също да бъдат използвани, както например, Eudragit® L.

#### Пластификатори

При вариантите за изпълнение на настоящото изобретение, където покритието включва водна дисперсия от хидрофобен материал, включването на едно ефективно количество пластификатор във водната суспензия на хидрофобния материал ще подобри по-нататък физичните свойства на покритието с удължено отделяне. Например, тъй като етил целулозата има относително висока температура на преминаване в стъклообразно състояние и не образува меки филмове при нормални условия



за нанасяне на покритието, за предпочитане е да се инкорпорира пластификатор в етилцелулозното покритие, съдържащо покритие с удължено отделяне преди то да се използва като покривен материал. Обикновено, количеството пластификатор, включен в покривния разтвор е на основата на концентрацията на филмобразувателя, например много често от приблизително 1 до приблизително 50 тегл. % от филмобразувателя. Концентрацията на пластификатора, въпреки това, може да се определи точно след внимателно експериментиране с определен покривен разтвор и метод за приложение.

Примери за подходящи пластификатори за етилцелулоза включват водонеразтворими пластификатори, като дибутил себакат, диетил фталат, триетил цитрат, трибутил цитрат, и триацетин, въпреки че е възможно да се използват и други пластификатори (като ацетилирани моноглицериди, фталатни естери, масло от бобър, и други). Триетил цитратът е особено предпочитан пластификатор за водни дисперсии на етил целулоза от настоящото изобретение.

Примери за подходящи пластификатори за акрилови полимери на настоящото изобретение включват, но без да се ограничават до, естери на лимонената киселина като NF XVI, трибутил цитрат, дибутил фталат, и възможно 1,2-пропилен гликол. Други пластификатори, които са доказали, че са подходящи за усилване на еластичността на филмите образуват акрилни форми, като Eudragit® RL/RS глазиращите разтвори включват полиетилен гликоли, пропилен гликол, диетил фталат, масло от бобър, и триацетин. Триетил цитрат е един предпочитан пластификатор за водните дисперсии на етил целулоза, на настоящото изобретение.

По-късно е било открито, че прибавянето на малко количество талк намалява склонността на водните дисперсии да се залепват по време на процеса, и действа като полиращо средство.

Методи за получаване на перли с покритие

Когато се използва хидрофобен материал с контролирано отделяне за покритие на инертни фармацевтични перли, като nu pariel 18/20 перли, които вече имат покритие от опиоид агонист, по-голямата част от получаващите се твърди перли с контролирано отделяне могат след това да се поставят в желатинова капсула с опиоид

антагониста, във форма, която по същество не се отделя. Формата за еднократно дозиране предоставя ефективна доза с контролирано отделяне на опиоид агониста, когато се приеме и влезе в контакт със заобикалящите я течности, например гастроинтестинална течност или разграждаща среда.

Лекарствените форми на перли с контролирано отделяне на настоящото изобретение бавно отделят опиоид агониста, например, когато се храносмила и се изложи на действието на гастроинтестинални течности. Профилът на контролирано отделяне на лекарствената форма на изобретението може да се промени, например, чрез промяна на количеството на покритието с хидрофобен материал, променящ начина, по който пластификатора се прибавя към хидрофобния материал, чрез промяна на количеството на пластификатора, имащ отношение към хидрофобния материал, чрез включването на допълнителни съставки или инертни пълнители, чрез промяна на методите за производство, и други. Профилът на разреждане на крайния продукт също може да се модифицира, например, чрез увеличаване или намаляване дебелината на забавящото покритие.

Сферойди или перли с покритие от опиоид агонист, могат да се получат, например, чрез разтваряне на лекарственото средство във вода и последващо разпръскване на разтвора върху субстрат, например, nu pariel 18/20 перли, при използване на Wuster инсерт. При желание, се включват, също така, и допълнителни съставки преди да се нанесе покритие на перлите, с цел да се подпомогне свързването на опиоид агониста към перлите, и/или за да се оцвети разтвора, и др. Например, продукт, който включва хидроксипропилметилцелулоза, и др., със или без оцветител (например, Opadry®, в търговската мрежа от фирма Colorcon, Inc.) може да се прибави към разтвора и разтворът да се разбърка (например, за приблизително 1 h) преди да се приложи същия върху перлите. Полученият субстрат с покритие, в този пример перли, може след това, по желание, да се покрие с разграничаващо средство, за да се раздели терапевтично активното средство от хидрофобното покритие с контролирано отделяне. Пример за подходящо разграничаващо средство е такова, което съдържа хидроксипропилметил целулоза. Въпреки

това, всяко известно от състоянието на техниката филмообразуващо средство, може да бъде използвано. Предпочита се разграничаващо средство да не засяга скоростта на разреждане на крайния продукт.

Върху перлите може след това да се нанесе покритие с водна дисперсия на хидрофобен материал. Водната дисперсия на хидрофобния материал, за предпочитане включва, също така, едно ефективно количество пластификатор, например, триетил цитрат. Предварително получени лекарствени форми от водна дисперсия на етилцелулоза, като Aquoat® или Surelease® също могат да се използват. Ако се използва Surelease® не е необходимо да се прибавя разделно пластификатор. Алтернативно, може да се използва предварително получени лекарствени форми от водна дисперсия на акрилни полимери като Eudragit®.

Покривните разтвори от настоящото изобретение съдържат, за предпочитане, в допълнение към филмообразувателя, пластификатора и системата на разтворителя (т.е., вода), оцветител за предоставяне на елегантност и различимост на продукта. Оцветителят може да се прибави към разтворителя на терапевтично активното средство, вместо, или в допълнение към водна дисперсия на хидрофобния материал. Например, оцветител може да се прибави към Aquoat® чрез използване на алкохолна или основаваща се на пропилен гликол дисперсия на оцветителя, смлени алуминиеви цветни лакове и матиращи средства, като титаниев диоксид чрез прибавяне на оцветител с отместване към водоразтворим полимерен разтвор и последващо използване на сбало отместване към пластификатора Aquoat®. Алтернативно, може да се използва който и да е подходящ метод за осигуряване на оцветител към лекарствените форми на настоящото изобретение. Подходящи съставки за предоставяне на цвят на лекарствената форма, когато водната дисперсия на акрилния полимер се използва, включително титаниев диоксид и оцветяващи пигменти, като пигменти на железен оксид. Включването на пигментите може, въпреки това, да увеличи забавящия ефект на покритието.

Пластифициращият хидрофобен материал може да се приложи върху субстрата, включително терапевтично активното средство, чрез разпръскване, при използване на което и да е

подходящо разпръсквателно оборудване, известно от състоянието на техниката. При един предпочитан метод се използва системата Wurster за перли в кипящ слой, в която един въздушен поток, инжектиран отдолу нагоре, флуидизира сърцевинния материал и задейства изсушаването, докато се разпръсква отгоре полимерното покритие. Достатъчно количество от хидрофобния материал, за получаването на предварително определено контролирано отделяне от посоченото терапевтично активно средство, когато субстратът с покритие се излага на водни разтвори, например, гастроинтестинални течности, се прилага предпочитано, като се имат предвид физическите характеристики на терапевтично активното средство, начинът на включване на пластификатора, и други. След нанасянето на покритието от хидрофобен материал, по желание върху перлите се нанася друго покритие от филмообразувател, като Opadry®. Тази обвивка се осигурява, ако изобщо се приложи, с цел да се намали значително агломерацията на перлите.

Отделянето на терапевтично активното средство от лекарствената форма с контролирано отделяне на настоящето изобретение може допълнително да се повлияе, т.е., да се доведе до желана скорост, чрез добавяне на едно или повече средства за модифициране на отделянето, или чрез предоставяне на един или повече начини за преминаване през покритието. Съотношението на хидрофобния материал към водоразтворимия материал се определя чрез, сред други фактори, необходимата скорост на отделяне и характеристиките на разтворимост на избраните материали.

Средствата за модифициране на отделянето, които действат, като порообразуватели, могат да са органични или неорганични, и включват продукти, които могат да се разтворят, да се екстрахират или да се извлекат от покритието в използваната заобикаляща среда. Порообразувателите могат да включват един или повече хидрофилни материали, като хидрокси-пропилметил целулоза.

Покритията с удължено отделяне на настоящето изобретение могат, също така, да включват спомагащи средства, като нишестета и смоли.

Покритията с удължено отделяне на

настоящото изобретение могат, също така, да включват материали, които са полезни за получаване на микропоръзен ламинат в изиползваната заобикаляща среда, като поликарбонати, състоящи се от линейни полиестери на карбоновата киселина, в които отново се появяват карбонатни групи в полимерната верига.

Средствата, модифициращи отделянето също включват полупромокаем полимер.

При някои предпочитани варианти за изпълнение, средствата, модифициращи отделянето се избират от група, състояща се от хидроксипропилметилцелулоза, лактоза, метални стеарати и смеси на което и да е от горепосочените.

Покритията с удължено отделяне на настоящото изобретение могат, също така, да включват един начин за преминаване, включващ най-малкото един отвор или друго подобно. Отворът може да е образуван от чрез такива методи, като тези, описани в US 3,845,770; US 3,916,889; US 4,063,064 и US 4,088,864, (всички включени в настоящото като литературна справка). Отворът може да е с каквато и да е форма, като кръгла, триъгълна, квадратна, елипсовидна, неправилна, и др.

Лекарствени форми с матрикс

При други варианти за изпълнение на настоящото изобретение, лекарствената форма с удължено отделяне се постига чрез матрикс, който притежава покритие с удължено отделяне, както е посочено по-горе. Настоящото изобретение включва, освен това, таблетки с удължено отделяне, съдържащи опиоид агонист и частици на опиоид антагонист с покритие, което прави антагониста по същество да не се отделя, при което агонистът и антагонистът са диспергирани в матрикс с контролирано отделяне, който предоставя скорости на разреждане *in vitro* на опиоид агониста в предпочитаните граници, и който отделя опиоид агониста по рН-зависим или по рН-независим начин. Материалите, подходящи за включване в матрикс с контролирано отделяне зависят от метода, използван за образуването на матрикса.

Например, матрикс, в допълнение към опиоид агониста и форма на опиоид антагонист с покритие, която по същество не се отделя може да включва: хидрофилни и/или хидрофобни

материали, като смоли, целулозни етери, акрилови смоли, материали, произлизащи от протеини, като списъкът не се твърди, че е изключителен, и който и да е фармацевтично приемлив хидрофобен материал или хидрофилен материал, който е в състояние да придаде контролирано отделяне на опиоида, може да се използва в настоящото изобретение.

Смилаеми, с дълги вериги ( $C_8$ - $C_{50}$ , по-специално  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), въгледороди наситени или ненаситени, като мастни киселини, мастни алкохоли, глицерил естери на мастни киселини, минерални и растителни масла и восъци, и стеарилов алкохол; и полиалкилен гликоли.

От тези полимери, акрилните полимери са предпочитани, по-специално Eudragit® RSP0-целулозните етери, по-специално хидроксиалкиленцелулоза и карбоксиалкиленцелулоза. Оралната форма за еднократно дозиране може да съдържа между 1 и 80% (тегл.) от най-малкото един хидрофилен или хидрофобен материал.

Когато хидрофобният материал е въгледород, въгледородът има за предпочитане температура на топене между 25°C и 90°C. Измежду въгледородните материали с дълга верига се предпочитат мастни (алифатни) алкохоли. Оралната форма за еднократно дозиране може да съдържа до 60% (тегл.) от най-малкото един смилаем, въгледород с дълга верига.

За предпочитане, оралната форма за еднократно дозиране съдържа до 60% (тегл.) от поне един полиалкиленов гликол.

Хидрофобният материал се избира за предпочитане от група, състояща се от алкилцелулоза, полимери и съполимери на акриловата и метакриловата киселина, шеллак, зеин, хидрогенирано масло от бобър, хидрогенирано растително масло, или техни смеси. При някои предпочитаните варианти за изпълнение на настоящото изобретение, хидрофобният продукт е фармацевтично приемлив акрилов полимер, включително, но без да се ограничават до полимери и съполимери на акриловата и метакриловата киселина, метил метакрилат, съполимери на метилметакрилата, етоксил метакрилата, цианетил метакрилат, съполимер на аминокрил метакрилата, поли(акрилова

киселина), поли(метакрилова киселина), алкиламиново съполимер на метакриловата киселина, поли(метил метакрилат), (анхидрид) на поли(метакриловата киселина), полиметакрилат, полиакриламид, поли(анхидрид на метакриловата киселина), и съполимери на глицидил метакрилата. При други варианти за изпълнение, хидрофобният материал се избира измежду материали като хидроксиалкилцелулоза, като хидроксипропилметилцелулоза и смеси на гореизброените.

Предпочитани хидрофобни материали са водонерастворими, с по-малко или повече подчертани хидрофилни и/или хидрофобни черти. За предпочитане, хидрофобните материали, полезни при изобретението, имат точка на топене от приблизително 30°C до приблизително 200°C, за предпочитане от приблизително 45°C до приблизително 90°C. По-специално, хидрофобните материали могат да включват естествени или синтезирани восъци, мастни алкохоли (като лаурилов, миристилов, стеарилов, цетилов или за предпочитане цетостеарилов алкохол), мастни киселини, включително, но без да се ограничава до, естери на мастни киселини, глицериди на мастни киселини моно-, ди- и триглицериди, хидрогенирани масла, въглеродороди, нормални восъци, стеаринова киселина, стеарилов алкохол и хидрофобни и хидрофилни материали, притежаващи въглеродороден скелет. Подходящи восъци включват, например, пчелен восък, гликовосък, восък от бобър и карнаубски восък. За целите на настоящото изобретение, наподобяващо восък вещество се дефинира като който и да е материал, който обикновено е твърдо вещество при стайна температура и има температура на топене от приблизително 30°C до приблизително 100°C.

Подходящи хидрофобни материали, които се използват съгласно настоящото изобретение включват храносмилателни, с дълга верига ( $C_8$ - $C_{50}$ , по-специално  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), заместени или незаместени въглеродороди, като мастни киселини, мастни алкохоли, глицеридови естери на мастни киселини, минерални и растителни масла и естествени и синтетични восъци. Въглеродородите, притежаващи точка на топене между 25°C и 90°C са предпочитани. От въглеродородните материали с дълги вериги се предпочитат при някои варианти за изпълнение мастните (алифатни) алкохоли. Оралната форма за еднократно дозиране може да съдържа до 60°C (тегл.) от поне

един смислаем въглеродород с дълга верига.

За предпочитане, комбинация от два или повече хидрофобни материали са включват в лекарствените форми с матрикс. Ако се включи един допълнителен хидрофобен материал, той за предпочитане се избира измежду естествени и синтетични восъци, мастни киселини, мастни алкохоли, и техни смеси. Примерите включват пчелен восък, карнаубски восък, стеаринова киселина и стеарилов алкохол. Списъкът не се предполага да е изключителен.

Един специален подходящ матрикс включва най-малкото една водоразтворима хидроксиалкил целулоза, най-малкото един  $C_{14}$ - $C_{22}$  алифатен алкохол и, при желание, най-малкото един полиалкилен гликол. Тази поне една хидроксиалкил целулоза е за предпочитане хидрокси ( $C_1$  до  $C_6$ ) алкил целулоза, както хидроксипропилцелулоза, хидроксипропилметилцелулоза и, по-специално, хидроксиетилцелулоза. Количеството на тази поне една хидроксиалкил целулоза в настоящата орална форма за еднократно дозиране се определя, между другото, чрез прецизната скорост на необходимото отделяне на опиоид. Поне единият алифатен алкохол може да бъде, например, лаурилов алкохол, миристилов алкохол или стеарилов алкохол. При най-предпочитаните варианти за изпълнение на настоящата орална форма за еднократно дозиране, въпреки това, поне единият алифатен алкохол е цетилов алкохол или цетостеарилов алкохол. Количеството на поне единият алифатен алкохол в настоящата орална форма за еднократно дозиране се определя както по-горе, чрез прецизната скорост на отделяне на необходимия опиоид. Зависи, също така, дали поне един полиалкилен гликол присъства във или отсъства от оралната форма за еднократно дозиране. При отсъствие на поне един полиалкилен гликол, оралната форма за еднократно дозиране за предпочитане съдържа между 20% и 50% (тегл.) от този поне един алифатен алкохол. Когато присъства поне един полиалкилен гликол в оралната форма за еднократно дозиране, тогава комбинираното тегло на този поне един алифатен алкохол и на поне единия полиалкилен гликол за предпочитане съставят между 20% и 50% (тегл.) от общата форма за еднократно дозиране.

При един вариант за изпълнение,

съотношението на, например, поне едната хидроксиалкил целулоза или акрилова смола към поне единия алифатен алкохол/полиалкилен гликол определя, в значителна степен, скоростта на отделяне на опиоида от формата за еднократно дозиране. Съотношение на поне едната хидроксиалкил целулоза към поне единия алифатен алкохол/полиалкилен гликол от между 1:2 и 1:4 е предпочитано, като съотношение от 1:3 и 1/4 е особено предпочитано.

Поне единият полиалкилен гликол може да бъде, например, пропилен гликол или, който е предпочитан, полиетилен гликол. Средното молекулно тегло на поне единия полиалкилен гликол е за предпочитане между 1,000 и 15,000, по-специално между 1,500 и 12,000.

Друг подходящ матрикс за контролирано отделяне би включвал алкилцелулоза (по-специално етил целулоза), C<sub>12</sub> до C<sub>36</sub> алифатен алкохол и, по желание, полиалкилен гликол.

При един друг предпочитан вариант за изпълнение, матриксът включва фармацевтично приемлива комбинация от поне два хидрофобни материала.

В допълнение към горните съставни части, матриксът с контролирано отделяне може да включва подходящи количества от други материали, например, разредители, смазващи вещества, спомагащи гранулирането вещества, оцветители, овкусители и плъзгащи се, които са конвенционални за фармацевтичното състояние на техниката.

Методи за получаване на перли на основата на матрикс

С цел да се улесни получаването на твърдо вещество, орална форма за еднократно дозиране с контролирано отделяне, съгласно настоящото изобретение, може да се използва който и да е метод, известен на специалистите в областта, за получаване на лекарствена форма с матрикс. Например, инкорпорирането в матрикса може да се осъществи, например, чрез (а) образуване на гранули, съдържащи поне една разтворима хидроксиалкил целулоза и опиоид или сол на опиоид; (b) смесване на хидроксиалкил целулоза, съдържаща гранули с поне един C<sub>12</sub>-C<sub>35</sub> алифатен алкохол; и (с) при желание, пресоване и оформяне на гранули. За предпочитане, гранулите се образуват чрез гранулиране на влажно на хидроксиалкил

целулоза/опиоид с вода. При един изключително предпочитан вариант за изпълнение на този метод, количеството на водата, която се прибавя по време на етапа на гранулиране на влажно е предпочитано между 1,5 и 5 пъти, по-специално между 1,75 и 3,5 пъти, сухото тегло на опиоида.

При един друг вариант за изпълнение, средство, оформящо сфери заедно с активната съставка могат да се приведат в сферична форма, за да образуват сфероиди. Предпочита се микрокристална целулоза. Подходяща микрокристална целулоза е, например, материалът, продаван като Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). При този вариант за изпълнение, в допълнение към активната съставка и средството, образуващи сфери, сфероидите могат, също така, да съдържат свързващо средство. Подходящи свързващи средства, като нисък вискозитет, водоразтворими полимери, са добре известни на специалистите в областта на фармацевтиката. Въпреки това, водоразтворима хидрокси нисша алкил целулоза, като хидрокси-пропилцелулоза, се предпочита. Допълнително (или алтернативно) сфероидите могат да включват водонеразтворим полимер, по-специално акрилов полимер, акрилов съполимер, като съполимер на метакрилова киселина-етил акрилат, или етил целулоза. При такива варианти за изпълнение, покритието с удължено отделяне включва обикновено хидрофобен материал, като (а) восък), било то самостоятелно или в смес с мастен алкохол; или (b) шеллак или зеин.

Екструдиране на матрикс от стопилка

Матрикси с удължено отделяне могат да се получат, също така, чрез техники на гранулиране на стопилка или екструдиране на стопилка, дотолкова доколкото използваните техники не нарушават целостта на формата на опиоид антагониста, която по същество не се отделя, по време на получаването на матрикса до степен, при която достатъчно количество от опиоид антагониста стане достъпно, за да се отделя в гастроинтестиналната система при орално прилагане. Алтернативно, етапа на екструдиране на стопилка може да се проведе с опиоид агониста, за да се получат частици с удължено отделяне на агониста, който след това може да се комбинира с формата на опиоид антагониста, която по същество не се отделя. Обикновено техниките на гранулиране на стопилка включват

разтопяване на в нормално състояние твърд материал, например восък, и инкорпорирането на лекарствено средство в прахообразно състояние. За да се получи форма за еднократно дозиране с удължено отделяне, може да се наложи да се инкорпорира едно допълнително хидрофобно вещество, например етилцелулоза или водонерастворим акрилен полимер в разтопения восъчен хидрофобен материал. Примери за лекарствени форми с удължено отделяне, получени посредством техники на стопилка се откриват в US 4,861,598 със заявител заявителя на настоящото изобретение, като следователно се включва в настоящото в целия си обем.

Допълнителният хидрофобен материал може да включва един или повече водонерастворими восъкоподобни термопластични материали, по възможност смесени с един или повече восъкоподобни термопластични материали, които са по-малко хидрофобни, отколкото посочените един или повече водонерастворими восъкоподобни термопластични материали. За да се постигне постоянно отделяне, отделните восъкоподобни термопластични материали в лекарствената форма трябва да са по същество неразградими и неразтворими в гастроинтестиналните течности по време на първоначалните фази на отделяне. Полезни водонерастворими восъкоподобни термопластични материали могат да са тези с водоразтворимост, която е по-висока от приблизително 1:5,000 (тегл/тегл).

В допълнение към горните съставни части, матриксът с удължено отделяне също може да съдържа подходящи количества от други материали, например, разредители, смазващи средства, свързващи средства, средства спомагащи гранулирането, оцветители, овкусяващи средства и средства за приплъзване, които са конвенционални за фармацевтичното състояние на техниката. Количествата на тези допълнителни материали трябва да е достатъчно, за да достави желания ефект на желаната лекарствена форма.

В допълнение към горните съставки, матрикс, включващ екструдирани от стопилка множество частички може, също така, да съдържа подходящи количества от други материали, например, разредители, смазващи средства, свързващи средства, средства спомагащи гранулирането, оцветители, овкусяващи средства и средства за приплъзване, които са

конвенционални за фармацевтичното състояние на техниката в количества до 50% тегл. от частиците при желание.

Специфични примери на фармацевтично приемливи носители и инертни пълнители, които могат да се използват за привеждането на оралните форми за еднократно дозиране в лекарствената форма са описани в Handvook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), включено в настоящото като литературна справка.

Екструдирани от стопилка на множество частички

Получаването на подходящ екструдирани от стопилка матрикс, съгласно настоящото изобретение може, например, да включва етапите на смесване на опиоидното обезболяващо средство заедно с най-малкото един хидрофобен материал и, за предпочитане, хидрофобен материал за получаване на хомогенна смес. След това хомогенната смес се нагрява до температура, достатъчна да омекоти сместа достатъчно за екструдиранието ѝ. Получената хомогенна смес след това се екструдира, за да се образуват нишки. За предпочитане екструдатът се изстудява и се нарязва на множество частички чрез който и да е известен метод от състоянието на техниката. Нишките се охлаждат и се режат на множество частички. Множествени частички се смесват, след това, с частици опиоид антагонист с покритие, което прави антагониста по същество да не се отделя и се разделя на единични дози. Екструдатът е обикновено с диаметър от приблизително 0,1 до приблизително 5 mm и осигурява удължено отделяне на опиоид агониста за период от време от приблизително 8 до приблизително 24 h.

Един оптимален метод за получаване на екстудирани на стопилка на настоящото изобретение включва директно зареждане в екструдер на хидрофобен материал, терапевтично активно средство и едно оптимално свързващо средство; нагряване на хомогенната смес; екстудирани на хомогенната смес, за да се образуват нишки; охлаждане на нишките, съдържащи хомогенната смес; срязване на нишките на частици с размер от приблизително 0,1 mm до приблизително 12 mm; и комбиниране на частиците с частици на опиоид антагонист с покритие и разделянето им на единични дози. В

този аспект на изобретението, се реализира относително непрекъснат производствен процес.

Диаметърът на отвора на екструдера или изходното отворение също може да се регулира да променя дебелината на екструдираниите нишки. Освен това, изходната част на екструдера не е необходима да е кръгла; тя може да е обла, правоъгълна и др. Излизащите нишки могат да се намалят до частици чрез използване на рязане с нагорещена жица, гилотина и др.

Системата за екструдирание от стопилка на множество частички може да е, например, под формата на гранули, сфероиди или пелети, в зависимост от изхода на екструдера. За целите на настоящото изобретение, термините "екструдирани от стопилка множество частички" и "система(и) за екстудирание от стопилка на множество частички" и "екстудирани от стопилка частички" трябва да се отнася до множество единици, за предпочитане в граници от подобен размер и/или форма и съдържащи едно или повече активни средства и един или повече инертни пълнители, включващи за предпочитане хидрофобен материал, както е описано в настоящото. В това отношение, екстудираниите от стопилка множество частици са в граници от приблизително 0,1 до приблизително 5 mm. Освен това се разбира, че екстудираниите от стопилка множество частици могат да са с каквато и да е геометрична форма в границите на този размер. Алтернативно, екстудатът може просто да се среже на желаната дължина и да се раздели на единични дози за еднократно дозиране на терапевтично активното средство без необходимост от етапа на образуване на сфери.

При един предпочитан вариант за изпълнение, орални форми за еднократно дозиране се получават така, че да включват ефективно количество от екстудираниите от стопилка множество частици в капсули. Например, множество от екстудираниите от стопилка множество частици може да се постави в желатинова капсула, в количество достатъчно да осигури ефективна доза с удължено отделяне когато усвои и влезе в контакт със стомашните течности.

При един друг предпочитан вариант за изпълнение, подходящо количество от екстудата от множество частички се комбинира с частици на опиоид антагониста с покритие и се пресова

в орална таблетка, при използване на конвенционално оборудване за таблетирание, при използване на стандартни техники. Техники и състави за получаване на таблетки (пресовани и излети), капсули (твърд и мек желатин) и пилули също се описват в Remington Pharmaceutical Sciences: (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980), включен в настоящото като литературна справка.

При един друг вариант за изпълнение, частиците на опиоид антагонист с покритие се добавят по време на процеса на екстудирание и на екстудата може да се придаде форма на таблетки, както е посочено в US 4,957,681 (Klimesch et al.), описан в повече подробности по-горе и включен в настоящото като литературна справка.

При желание, системите на екстудирани от стопилка множество частици с удължено отделяне или таблетки могат да са с покритие, или на желатинови капсули може да се нанесе покритие, с покритие с удължено отделяне, както описаните по-горе покрития с удължено отделяне. Такива покрития включват, за предпочитане, достатъчно количество хидрофобен материал, за получаване на ниво на прираст от приблизително 2 до приблизително 30 %, въпреки че покривният слой може силно да зависи от физичните свойства на отделното използвано опиоидно обезболяващо съединение и желаната скорост на отделяне, измежду други.

Екстудираниите от стопилка форми за еднократно дозиране на настоящото изобретение могат, също така, да включват екстудирани от стопилка множество частици, съдържащи едно или повече терапевтично активни средства, описани по-горе, преди инкапсулирането им. Освен това, формите за еднократно дозиране могат, също така, да включват известно количество опиоид антагонист с незабавно отделяне за бърз терапевтичен ефект. Опиоид антагонистът с незабавно отделяне може да се инкорпорира, например, като отдели пелети в желатинова капсула, или върху него може да се нанесе покритие върху повърхността на множеството частици след получаване на формите за еднократно дозиране (например, покритие с контролирано отделяне или на основата на матрикс). Формите за еднократно дозиране на настоящото изобретение могат, също така, да съдържат комбинация от перли с контролирано

отделяне и матрикс от множество частички, за достигане на желания ефект.

Лекарствените форми с удължено отделяне на настоящото изобретение за предпочитане бавно отделят опиоид агониста, например когато се храносмилат или са изложени на стомашни сокове, а после и на чревните течности. Профилът на удължено отделяне на екструдирания материал може да се промени, например, чрез промяна на количеството на забавящи средства, т.е., хидрофобен материал, чрез промяна на количеството на пластификатора, отнасящ се до хидрофобния материал, чрез въвеждане на допълнителни съставки или инертни пълнители, чрез промяна на метода на производство, и др.

При един друг вариант за изпълнение на изобретението, екструдираният от стопилка материал се получава без включване на опиоид агониста и/или на частици опиоид антагонист с покритие, които се добавят след екстудирането. Такива лекарствени форми характерно имат лекарствени средства, които са смесени заедно

с екстудирания материал за матрикс, след което сместа се таблетира, с цел да се осигури бавно отделяне на опиоид агониста. Такива лекарствени форми могат да представляват предимства, например, когато терапевтично активната съставка, включена в лекарствената форма е чувствителна на температури, необходими за омекване на хидрофобния материал и/или забавящия материал.

#### Подробно описание на предпочитаните варианти за изпълнение

Следните примери илюстрират различни аспекти на настоящото изобретение. Те не трябва да се приемат като ограничаващи патентните претенции по какъвто и да е начин.

##### Пример 1

В пример 1, лекарствена форма, която по същество не се отделя от един опиоид антагонист (налтрексон HCl) се получава чрез нанасяне на покритие върху частици налтрексон, като покритието прави антагониста да не се отделя по същество.

#### ФОРМУЛА:

Съставки	Amt/единици
<b>Нанасяне</b>	
Налтрексон HCl	5,0
Захарни сфери (30/35 меша)	50,0
Орадру бяло Y-5-7068	2,5
Пречистена вода	42,5*
<b>Покритие</b>	
Орадру бяло Y-5-7068	3,02
Пречистена вода	17,11*
<b>Покритие без отделяне (за да не се отделя по същество опиоид агониста)</b>	
Eudragit RS30D (сухо тегло)	12,10
Триетил цитрат	2,42



Талк	4,82
Пречистена вода	49,21*
<b>Външно покритие</b>	
Орадру бяло Y-5-7068	4,12
Пречистена вода	23,35*
Общо	84,0

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

#### МЕТОД:

1. Приготвяне на развора  
Налтрексон HCl се разтваря в пречистена вода. След това се прибавя Орадру бяло и се продължава разбъркването до получаване на хомогенна дисперсия.
2. Нанасяне  
Горната дисперсия се нанася върху захарните сфери при използване на устройство за нанасяне на покритие на кипящ слой.
3. Нанасяне на покритие  
Приготвя се разтвор на покритие чрез диспергиране на Орадру бяло в пречистена вода. Тази дисперсия се нанася върху захарните сфери с нанесен Налтрексон HCl, при използване на устройство за нанасяне на покритие на кипящ слой.
4. Забавящо покритие  
Приготвяне на развора на неотделящо покритие чрез смесване на Eudragit RS30D, триетил цитрат, талк и пречистена вода. Тази дисперсия се нанася върху нанесените захарни сфери с покритие, при използване

на устройство за нанасяне на покритие на кипящ слой.

5. Нанасяне на покритие Приготвя се втори разтвор на покритие чрез диспергиране на Opadry бяло в пречистена вода. Тази дисперсия се нанася при използване на устройство за нанасяне на покритие на кипящ слой.

6. Обработка Сферите се обработват при 45°C за приблизително 48 часа.

#### Пример 2

В пример 1, лекарствена форма на един опиоид антагонист (налтрексон HCl), която по същество не се отделя, се получава чрез нанасяне

на покритие от налтрексон HCl върху гранули. Гранулатът се състои от налтрексон HCl, диспергиран в матрикс, който прави антагониста да не се отделя по същество.

#### ФОРМУЛА:

Съставки	Amt/единица
Налтрексон HCl	5,0
Дикалциев фосфат	53,0
Поли (Dl-лактид-Co-гликолид) полимер (PLGA) MW~100,000	12,0
Етил ацетат	
Общо	70,0

\* Използуван като носител за прилагане на PLGA полимер.

**МЕТОД:**

1. Изготвяне на PLGA се разтваря в етил ацетат чрез разтвор размесване.
2. Гранулиране Налтрексон HCl-ът и Дикалциевият фосфат се поставят чрез устройство за нанасяне на покритие на кипящ слой и се гранулира чрез разпръскване на горния разтвор.

**ПРИМЕР 3**

В пример 3, лекарствена форма на един опиоид антагонист (налтрексон HCl), която по същество не се отделя, се получава във вид на екструдирани пелети на налтрексон HCl.

**ФОРМУЛА:**

Съставки	Amt/единица
Налтрексон HCl	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Стеарилов алкохол	55,0
Общо	240,0

**МЕТОД:**

1. Смилане                    Стерилни алкохолни люспи се пропускат през удърна мелница.
2. Смесване                Налтрексон HCl, Eudragit и смления стеарилов алкохол се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдиране        Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
4. Охлаждане            Нишките се оставят да се охладят на конвейра.
5. Пелетизиране        Охладените нишки се нарязват на пелети чрез използванена Pelletizer
6. Скрининг                Пелетите се скринират и се събират порции през сито с опоределен размер.

**ПРИМЕР 4**

Таблетки с контролирано отделяне на хидрокодон битартрат с перли налтрексон HCl

Съставки	Amt/единица
Хидрокодон битартрат	30,0
Стеарилов алкохол	44,0
Безводен дикалциев фосфат (прахообразен)	62,0
Микрокристална целулоза	62,0
Глицерил бехенат	20,0
Налтрексон    HCl    перли	84,0

(Пример 1)	
Магнезиев стеарат	2,0
Орадгу червено	10,0
Дикалциев фосфат	53,0
Пречистена вода	56,7*
Общо	314,0

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

### МЕТОД:

1. Смилане                    Стерилни алкохолни люспи се пропускат през оксилираща мелница.
2. Смесване                Хидрокодон битартрат, смления стеарилов алкохол, безводен Дикалциев фосфат, микрокристалана целулоза и Глицерил бехенат се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдиране        Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събира получения загрят материал на конвейра.
4. Охлаждане            материалът се оставят да се охлади на конвейра.
5. Смилане                Охладеният екструдат се смилва при използване на оксилираща мелница
6. Смесване                Смесва се смлян екструдат, Налтрексон HCl перли (от пример 1) и магнезиев стеарат.
7. Пресоване            Пресоват се получените гранули при използване на таблетираща преса.

8. Нанасяне на Приготвя се се разтвор на филм покритие покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

### ПРИМЕР 5

Таблетки с контролирано отделяне на хидрокодон битартрат с гранулиран налтрексон HCl

Съставки	Амт/единица
Хидрокодон битартрат	30,0
Стеарилов алкохол	44,0
Безводен дикалциев фосфат (прахообразен)	62,0
Микрокристална целулоза	62,0
Глицерил бехенат	20,0
Налтрексон HCl гранулат (Пример 2)	70,0
Магнезиев стеарат	2,0
Opadry червено	10,0
Пречистена вода	56,7*
Общо	300,0

\* Остава в продукта като остатъчна влага.

### МЕТОД:

1. Смилане                      Стерилни алкохолни люспи се прекарват през оксидираща мелница.
2. Смесване                    Хидрокодон битартрат, смления стеарилов

алкохол, безводен Дикалциев фосфат, микрокристалана целулоза и Глицерил бехенат се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.

3. **Екструдиране** Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събира получения загрят материал на конвейра.
4. **Охлаждане** Екструдатът се оставят да се охлади на конвейра.
5. **Смилане** Смила се охладения екструдат при използване на оксилираща мелница.
6. **Смесване** Смесва се със смлян екструдат, Налтрексон HCl гранулат (от пример 2) и магнезиев стеарат.
7. **Компресиране** Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.
8. **Нанасяне на покритие** Приготвя се се разтвор на филм покритие чрез диспергиране на Ora-Plus в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

## ПРИМЕР 6

Таблетки с контролирано отделяне на оксикодон HCl с налтрексон HCl перли

Съставки	Amt/единица
Оксикодон HCl	20,0
Сушена при разпръскване лактоза	59,25
Повидон	5,0
Eudragit RS 30D (сухо тегло)	10,0
Триацетин	2,00
Стеарилов алкохол	25,00
Талк	2,50
Магнезиев стеарат	1,25
Налтрексон, HCl перли (пример 1)	84,00
Орадру розово	6,00
Пречистена вода	34,00*
Общо	215,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

## МЕТОД:

1. Изготвяне на Пластифицира се Eudragit с триацетин чрез разтвора размесване.
2. Гранулиране Постава се Оксикодон HCl, изсушена при разпръскване на лактозата и повидон в гранулатор на кипящ слой и се прилага горния разтвор.



3. Смилане Гранулатът се прекарва през ротационен импелерна мелница.
4. Сушене Гранулатът се съши, ако съдържанието на влага е много високо.
5. Овосъчаване Стопява се стеариловия алкохол и восъка от горния гранулат чрез прибавяне на стопен стеарилов алкохол към гранулата по време на смесването.
6. Охлаждане Овосъченият гранулатът се охлажда в сушилня на кипящ слой.
7. Смилане Охладеният овосъчен гранулат се пропуска през ротационен импелерна мелница.
8. Смесване Смесва се смления овосъчен гранулат, талк, магнезиев стеарат и Налтрексон HCl перли (от пример 1).
9. Пресоване Пресоват се получените гранули при използване на таблетираща преса.
10. Нанасяне на покритие Приготвя се се разтвор на филм покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

## ПРИМЕР 7

Таблетки с контролирано отделяне на оксикодон HCl с налтрексон HCl 89

Съставки	Amt/единица
Оксикодон HCl	20,0
Сушена при разпръскване лактоза	59,25
Повидон	5,0
Eudragit RS 30D (сухо тегло)	10,0
Триацетин	2,00
Стеарилов алкохол	25,00
Талк	2,50
Магнезиев стеарат	1,25
Налтрексон HCl гранулат (пример 2)	70,00
Ораджу розово	6,00
Пречистена вода	34,00*
Общо	201,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

## МЕТОД:

1. Изготвяне на Пластифицира се Eudragit с триацетин чрез разтвора размесване.
2. Гранулиране Поставят се Оксикодон HCl, сушена при разпръскване лактоза и повидон в гранулатор на кипящ слой и се прилага горния разтвор.

3. Смилане Гранулатът се прекарва през ротационен импелерна мелница.
4. Сушене Гранулатът се съши, ако съдържанието на влага е много високо.
5. Овосъчаване Стопява се стеариловия алкохол и восъка от горния гранулат чрез прибавяне на стопен стеарилов алкохол върху гранулата по време на смесването.
6. Охлаждане Овосъченият гранулатът се охлажда в сушилния на кипящ слой.
7. Смилане Охладеният Овосъчен гранулат се пропуска през ротационна импелерна мелница
8. Смесване Смесва се смления овосъчен гранулат, талк, магнезиев стеарат и Налтрексон HCl гранулат (от пример 2).
9. Компресиране Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.
10. Нанасяне на покритие Приготвя се се разтвор на филм покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

**ПРИМЕР 8**

Капсули с контролирано отделяне на хидроморфон HCl с налтрексон HCl екструдирани пелети

Съставки	Amt/единица
Хидроморфон HCl	12,0
Сушена при разпръскване лактоза	59,25
Eudragit RS 30D (сухо тегло)	76,5
Етилцелулоза	4,5
Стеарилов алкохол	27,0
Налтрексон HCl пелети (пример 3)	240,0
Твърди желатинови капсули	V
Общо	360,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

**МЕТОД:**

1. Смилане                      Стеарилни алкохолни люспи се пропускат през ударна мелница.
2. Смесване                    Хидроморфон HCl, Eudragit, етилцелулоза и смленият стеарилов алкохол се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екстудиране                Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
4. Охлаждане                 Нишките се оставят да се охладят на конвейра.

5. Пелетизиране Охладените нишки се режат на пелети при използване на Пелетизатор.
6. Скриниране Пелетите се скринират и се събират порции през сито с опореден размер.
7. Инкапсулиране Екструдираните пелети хидроморфон HCl се пълнят при 120 mg и Налтрексон HCl пелети (от пример 3) при 240 mg в твърди желатинови капсули.

#### ПРИМЕР 9

Таблетки с контролирано отделяне на хидрокодон битартрат с налтрексон HCl перли

Съставки	Amг/единица
Хидрокодон битартрат	30,0
Стеарилов алкохол	44,0
Безводен дикалциев фосфат (прахообразен)	62,0
Микрокристална целулоза	62,0
Глицерил бехенат	20,0
Налтрексон HCl перли (Пример 1)	84,0
Магнезиев стеарат	2,0
Опадгу червено	10,0
Пречистена вода	56,7*
Общо	314

\* Остава в продукта като остатъчна влага.

**МЕТОД:**

1. Смилане                    Сстеарилни алкохолни люспи се пропускат през удърна мелница.
2. Смесване                Хидрокодон битартрат, смлян стеарилов алкохол, безводен дикалциев фосфат, микрокристална целулоза и глицерил беханат се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдиране        Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събира получения затоплен материал на конвейра.
4. Охлаждане            Екструдатът се оставя да се охлади на конвейра.
5. Смилане                Смилан се охладения екструдат при използване на оксидираща мелница.
6. Смесване                Смесва се смлян екструдат, Налтрексон HCl перли (от пример 1) и магнезиев стеарат.
7. Компресиране        Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.
8. Нанасяне на покритие    Приготвя се се разтвор на филм покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

## ПРИМЕР 10

Таблетки с контролирано отделяне на хидрокодон битартрат с налтрексон HCl гранулат

Съставки	Amt/единица
Хидрокодон битартрат	30,0
Стеариллов алкохол	44,0
Безводен дикалциев фосфат (прахообразен)	62,0
Микрокристална целулоза	62,0
Глицерил бехенат	20,0
Налтрексон HCl гранулат (Пример 2)	70,0
Магнезиев стеарат	2,0
Ораду червено	10,0
Пречистена вода	56,7*
Общо	300,5

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

## МЕТОД:

1. Смилане                    Стеарилни алкохолни люспи се пропускат през удърна мелница.
2. Смесване                Хидрокодон битартрат, смлян стеариллов алкохол, безводен дикалциев фосфат, микрокристална целулоза и глицерил беханат се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдиране            Смесеният материал непрекъснато се

подава в екструдер с двоен винт и се събира получения затоплен материал на конвейра.

4. Охлаждане      Екструдатът се оставя да се охлади на конвейра.
5. Смилане        Смилане се охладения екструдат при използване на оксилираща мелница.
6. Смесване       Смесва се смления екструдат, Налтрексон HCl гранулат (от пример 2) и магнезиев стеарат.
7. Компресиране   Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.
8. Нанасяне на покритие    Приготвя се се разтвор на филм покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

#### ПРИМЕР 11

Таблетки с контролирано отделяне на оксикодон HCl с налтрексон HCl перли

Съставки	Amt/единица
Оксикодон HCl	20,0
Сушена при разпръскване лактоза	58,75
Повидон	5,0
Eudragit RS 30D (сухо тегло)	10,0
Триацетин	2,00



Стеарилов алкохол	25,00
Талк	2,50
Магнезиев стеарат	1,25
Налтрексон HCl перли (пример 1)	84,00
Орадру розово	6,00
Пречистена вода	34,00*
Общо	215,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

#### МЕТОД:

1. Изготвяне на разтвора  
Пластифицира се Eudragit с триацетин чрез размесване.
2. Гранулиране  
Поставя се Оксикодон HCl, Сушена при разпрзпръскване лактозата и повидон в гранулятор на кипящ слой и се прилага горния разтвор.
3. Смилане  
Гранулатът се прекарва през ротационен импелерна мелница.
4. Сушене  
Гранулатът се суши, ако съдържанието на влага е много високо.
5. Овосъчаване  
Стопява се стеариловия алкохол и восъка от горния гранулат чрез прибавяне на стопен стеарилов алкохол върху гранулата по време на смесването.
6. Охлаждане  
Овосъченият гранулатът се охлажда в сушилня на кипящ слой.
7. Смилане  
Охладеният овосъчен гранулат се прекарва

през ротационна импелерна мелница.

8. Смесване Смесват се смлян восъчен гранулат, талк, магнезиев стеарат и Налтрексон HCl перли (от пример 1).
9. Компресиране Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.
10. Нанасяне на Приготвя се се разтвор на филм покритие покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

#### ПРИМЕР 12

Таблетки с контролирано отделяне на оксикодон HCl с налтрексон HCl гранулат

Съставки	Amt/единица
Оксикодон HCl	20,00
Сушена при разпръскване лактоза	58,75
Пиводон	5,00
Eudragit RS 30D (сухо тегло)	10,00
Триацетин	2,00
Стеарилов алкохол	25,00
Талк	2,50
Магнезиев стеарат	1,25
Налтрексон HCl гранулат (пример 2)	70,00
Opadry Pink	6,00

Пречистена вода 34,00*	34,00
Общо	210,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

#### МЕТОД:

1. Изготвяне на разтвора      Пластифицира се Eudragit с триацетин чрез размесване.
2. Гранулиране      Постава се Оксикодон HCl, сушена при разпрзпръскване лактозата и повидон в гранулатор на кипящ слой и се прилага горния разтвор.
3. Смилане      Гранулатът се прекарва през ротационен импелерна мелница.
4. Сушене      Гранулатът се суши, ако съдържанието на влага е много високо.
5. Овосъчаване      Стопява се стеариловия алкохол и восъка от горния гранулат чрез прибавяне на стопен стеарилов алкохол върху гранулата по време на смесването.
6. Охлаждане      Овосъченият гранулат се охлажда в сушилня на кипящ слой.
7. Смилане      Охладеният овосъчен гранулат се пропуска през ротационна импелерна мелница
8. Смесване      Смесва се смлян овосъчен гранулат, талк, магнезиев стеарат и Налтрексон HCl гранулат (от пример 2).
9. Компресиране      Компресират се получените гранули при използване на таблетираща преса.

10. Нанасяне на Приготвя се се разтвор на филм покритие покритие чрез диспергиране на Opadry в пречистена вода и се прилага върху сърцевината на таблетките.

### ПРИМЕР 13

Капсули с контролирано отделяне на хидроморфон HCl с налтрексон HCl екструдирани пелети

#### ФОРМУЛА:

Съставки	Amt/единица
Хидроморфон HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Етилцелулоза	4,5
Стеарилов алкохол	27,0
Налтрексон HCl пелети (пример 3)	240,0
Твърди желатинови капсули	V
Общо	360,00

\* Остава в продукта единствено като остатъчна влага.

#### МЕТОД:

1. Milling                      Стеарилни алкохолни люспи се пропускат през удърна мелница.
2. Смесване                    Хидроморфон HCl, Eudragit, етилцелулоза и смления стеарилов алкохол се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдирание              Смесеният материал непрекъснато се

- подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
4. Охлаждане Нишките се оставят да се охладят на конвейра.
  5. Пелетизиране Охладените нишки се режат на пелети при използване на Пелетизатор.
  6. Скриниране Пелетите се скринират и се събират и се събират порции през сито с опоределен размер.
  7. Инкапсулиране Екструдираните пелети хидроморфон HCl се пълнят при 120,0 mg и Налтрексон HCl пелети (от пример 3) при 240 mg в твърди желатинови капсули.

## Пример 14

10 mg таблетки на оксикодон хидрохлорид с контролирано отделяне - органично производство оксикодон хидрохлорид (10 mg/таблетка) и сушена при разпръскване лактоза (71,25 mg/таблетка) се прехвърлят в подходящ размер миксер за приблизително 6 min. Eudragit® RS PM на прах (6 mg/таблетка) се диспергират в етанол. Докато праховете се смесват, те се гранулират с дисперсията и смесването продължава до получаването на влажна гранулирана маса. Добавя се допълнително етанол при необходимост, за да се достигне крайната точка на гранулиране. Гранулатът се прехвърля в сушилни с кипящ слой и се суши при 30°C, след което се пропуска през 12-меша сито. Останалият Eudragit® RS PM (9 mg/таблетка) се диспергира в разтворител от 90 части етанол и 10 части пречистена вода; и се разпръсква върху гранулите на кипящ слой в гранулятор/сушилня при 30°C. След това гранулатът се прекарва през 12-меша сито. Стеарилов алкохол (25 mg/таблетка) се топи при приблизително 60-70°C. Горещите гранули се връщат в миксера. По време на смесването се добавя разтопен стеарилов алкохол. Гранулите с

25 нанесено покритие се отстраняват от миксера и се оставят да се охладят. След това, те се прекарват през 12-меша сито. След това гранулатът се смесва с частици налоксон (приблизително 1-5 mg на таблетка) с покритие, което прави налоксонът по същество да не се отделя, фармацевтично приемливи инертни пълнители за таблетирание, например талк и магнезиев стеарат в подходящ смесител и се пресоват на таблетки.

35 Частиците налоксон са с диаметър от приблизително 0,5 до 2 mm. Частиците налоксон с покритие, което прави налоксонът по същество да не се отделя могат да се получат чрез разпръскване върху частиците на покривния състав, включващ целулозен полимер или акрилен полимер, който е неразтворим във вода и непроницаем за налоксон. Подходящите частици включват гранули, пелети, сфероиди и перли, съдържащи налоксон. Когато частиците са перли или пелети, те могат да се получат чрез разтваряне на налоксон в разтвор и разпръскването му върху инертни перли или пелети.

За предпочитане, покривният състав включва Eudragit® RS, който може да се използва под формата на водна суспензия и в

комбинация с пластификатор, като например, ацетил триетилцитрат и/или трибутил цитрат.

За предпочитане, покривният състав включва Eudragit® RS, който може да се използва под формата на водна суспензия и в комбинация с пластификатор, като например, ацетил триетилцитрат и/или ацетил трибутил цитрат.

#### Пример 15

Оралната форма за еднократно дозиране, съгласно настоящото изобретение може да се приложи върху пациенти, за да предостави облекчаване на болката. Оралната форма за еднократно дозиране може да включва орално ефективно количество на опиоид агонист и опиоид антагонист, който по същество е направен да се отделя.

Когато формата за еднократно дозиране се прилага орално и се доставя на гастроинтестиналния тракт на пациента, който е в нужда от болкоуспокояваща терапия, опиоид агонистът се отделя от формата за еднократно дозиране по време на нормалното храносмилане, като по този начин доставя болкоуспокояващ ефект на пациента. Но опиоид антагонистът, тъй като е направен да не се отделя по същество, не се отделя по същество по време на неговото преминаване през гастроинтестиналната система. За предпочитане, формата на антагониста, която не се отделя по същество е устойчива на лаксативни средства (минерални масла), използвани за управление на забавянето при чревното преминаване, или състояние на ахлоридрия. Пациенти, които приемат оралната форма за еднократно дозиране, както е предписано, без да смесва с нея (например, чрез механично разклащане, или разтваряне в разтворител), няма да получат опиоид антагониста абсорбиран в достатъчно количество по време на който и да е интервал от време, по време на дозирането на лекарствената форма, така че ефективността на опиоид агониста е намалена или елиминирана от антагониста. С други думи, количеството на опиоид антагонист, отделено от формата за еднократно дозиране (когато се прилага орално в интактно състояние) и абсорбирано от гастроинтестиналния тракт и акумулирано в тялото на пациента, не достига до нивото, което значително въздейства върху или променя болкоуспокояващото действие на дозата на

опиоид агониста, включена във формата за еднократно дозиране.

#### Пример 16

Метод за предотвратяване на злоупотреба с опиоид агонист

Оралната форма за еднократно дозиране, съгласно настоящото изобретение, може да се използва за предотвратяване на потенциалната злоупотреба с опиоид агонист, който се съдържа в нея. Оралната форма за еднократно дозиране съдържа опиоид агонист в комбинация с опиоид антагонист. Опиоид антагонистът присъства във форма, която по същество не се отделя по време на храносмилането. Следователно, когато оралната форма за еднократно дозиране се достави до гастроинтестиналния тракт орално, както се очаква, без да е била смесена със, антагонистът по същество е предпазен от това да бъде отделен в гастроинтестиналната система. Но ако оралната форма за еднократно дозиране е била смесена с например, чрез механично разклащане (например, раздробяване, срязване, смилане), загрята (например, температури, надвишаващи 45°C, за предпочитане между 45 и 50°C) или разреждане на формата за еднократно дозиране в разтворител (със или без нагриване), формата за еднократно дозиране се оцветява от опиоид антагониста, който сега става достъпен да омекоти действието на опиоида. Така, когато формата за еднократно дозиране се съдвече, счупи или разтвори в разтворител, и след това се приложи орално, интраназално, парентерално или под езика, действието на опиоид агониста е поне частично блокирано от опиоид антагониста.

#### Пример 17

При това изследване върху хора, 12 субекта със зависимост от морфин се оценяват за скоростно отказване, след прилагане на таблетки хидрокодон с незабавно отделяне, прилагани едновременно с доза налтрексон в граници от 0,25 до 8 mg. Експерименталният проект е единично слеп, единична доза, плацебо-контролиране с нарастваща доза налтрексон. След прилагане на изследваните лекарствени средства, субективни и физиологични измервания на злоупотреба с отговорността и отказването се правят през 32-кратна граница на дози налтрексон. Данните подсказват, че доза от 1 mg налтрексон, опиоидзависими

субекти демонстрират по-малка склонност на агониста по отношение на комбинацията с плацебо и се достига концентрация в плазмата от 50% от максималния резултат на симптома на отказване.

#### Пример 18

Това е рандомизиран, двойносляп плацебо контролиран опит, изследващ прага на отказване, индуциран от налтрексона с незабавно отделяне при 12 субекти със зависимост от метадон. Докато се осъществява изследването, един междинен анализ показва, че 0,5 mg от налтрексона е способен да предизвика признаците и симптомите на отказване сред тази популация. Тези изследвания подсказват, че дозата на налтрексона, който е необходим да предизвика симптоми на отказване в зависими от опиоиди субекти се разполага между 0,25 и 1 mg.

#### Пример 19

Това е рандомизиран, единично-сляп, единична доза, плацебо контролиран 10-кратно кръстосан опит, разглеждащ ефекта от налтрексона върху субективните и физиологичните ефекти на 15 mg хидрокодон при 16 нормални субекта. Дозите на налтрексона са в граници между 0,4 до 12,8 mg. В това изследване 0,4 mg налтрексон е в състояние да прояви антагонистично действие срещу няколко от централно медираните

опиоидни ефекти на хидрокодона, включително стеснение на зеницата. На основата на тези данни, значително по-ниски дози под 0,25 mg налтрексон показват слаб антагонизъм на едновременния агонист. Това се поддържа от липсата на признаци на отказване, наблюдавани при субекти от пример 17, които са получили 0,25 mg.

Клиничните данни за примери 17, 18 и 19 подсказват, че биодостъпни, непосредствено отделящи се дози от 0,125 mg налтрексон (или еквивалентно бързо отделяне от форма за еднократно дозиране с контролирано отделяне) не засягат болкоуспокояващото действие до някаква значима степен, докато по-голямо бързо отделяне на биодостъпни лекарствени средства (0,25 mg или повече) го прави. Тези клинични данни показват, че натоварването на налтрексона в матрикса на опиоида за този пример, при съотношение от 1:15 до 1:30 mg налтрексон/mg хидрокодон, и че съотношението на смесен/интактен отделяне е най-малкото 4:1 и за предпочитане по-високо. Или алтернативно, може да се дефинира, че по-малко от 0,25 mg налтрексон се отделят от интактната форма за еднократно дозиране, и 0,25 mg или повече налтрексон от раздробената форма за еднократно дозиране.

#### Пример 20

Налтрексон HCl перли

### ФОРМУЛА:

	Съставки	Amt/единица (mg)
Етап 1. лекарствени слоеве	Налтрексон HCl	0,6
	Non-pareil перли (30/35 меша)	61,4
	Opadry clear (хидроксипропилметил целулоза)	0,6
	вода	

Етап 2. анионно полимерно покритие	Eudragit L30D (сух)	6,3
	Трибутилцитрат	1,6
	Талк	3,1
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Етап 3. покритие с удължено отделяне	Eudragit RS30D (сух)	17,9
	Трибутилцитрат	4,5
	Талк	8,8
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Етап 4. запечатващо покритие	Opadry clear (хидроксипропилметил целулоза)	3,2
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Общо (на суха основа)		108

#### Метод на производство на перли

1. Налтрексон HCl и Opadry clear се разтварят във вода. Лекарственият разтвор се разпръсква над pop-pareil перли в покривно устройство на кипящ слой с Wurster инсерт. 40

2. Диспергира се Eudragit L30D, трибутилцитрат и талк във вода. Дисперсията се разпръсква над перли с лекарствено покритие в покривно устройство на кипящ слой.

3. Диспергира се Eudragit RS30D, 45 трибутилцитрат и талк във вода. Дисперсията се разпръсква над перли с лекарствено покритие в покривно устройство на кипящ слой.

4. Разтваря се Opadry clear във вода.

Разтворът се разпръсква над перли в покривно устройство на кипящ слой.

5. Обработка на перлите при 60°C за 24 h.

#### Метод на разреждане

1. Апарат-USP тип II (Paddle), 75 rpm при 37°C

2. Време на пробата: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Среда: SGF за 1 h/SIF след това

Аналитичен метод: Високоэффективна течна

хроматография

Резултати и разисквания:

Открива се, че перлите (108 mg) дават следните резултати от разлагането:



### Резултати и разисквания:

Открива се, че перлите (108 mg) дават следните резултати от разлагането:

Време (часове)	1	2	4	12	24	36
Среден % наразтваряне	nd	nd	nd	nd	6,0	10,0

nd = не е измерено

Резултатите от разреждането показват, че единствено около 10% налтрексон HCl (0,06 mg) от налтрексона HCl се отделят след 36 h в банята за разреждане. Тези перли няма да са биодостъпни, ако не се приемат орално раздробени.

Налтрексон HCl е силно водоразтворим. Той клони към миграция през филма за удължено отделяне по време на процеса на нанасяне на водно покритие (етап 3). Ако миграцията се осъществи по време на този етап на нанасяне на

15 покритие, филмът ще стане порьозен по време на разграждането и скоростта на отделяне на лекарственото средство би била относително висока. Анионното покритие (етап 2) образува водонеразтворим комплексен слой с протонираната сол на налтрексон HCl и би предотвратил миграцията на лекарственото средство през следващото нанасяне на покритие за удължено отделяне.

### Разреждане на счупени перли

Метод на симулирано смесване

Приблизително 108 mg налтрексон перли се смилат в хаванче с пестик на прах за изследване на разреждането.

Метод на разреждане - както по-горе

Резултати и разисквания:

Открива се, че счупените перли (108 mg) дават следните резултати от разлагането:

Време (часове)	0,	0,5	1
Среден % наразтваряне	0	100	104

Така може да се види, че в часа 1, от интактните перли, няма откриваемо отделяне на NTX, докато когато са счукани, всичкият NTX, 0,6 mg се отделя. Това е представено графично

на фигура 1. Следователно съотношението на счукани/интактни в часа 1 е 100:0 и това е повече от критерия  $c > 4:1$ , както се заключава от примери 17, 18 и 19.

## ПРИМЕР 21

Оксикодон IR капсули с перли налтрексон

## ФОРМУЛА:

	Съставки	Амт/единица* (mg)
Етап 1. Лекарствени слоеве	Оксикодон HCl	5,0
	Non-pareil перли (30/35 меша)	1,25
	хидроксипропилмети л целулоза (HPMC)	54,35
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Етап 2. Филм покритие	Opadry Butterscotch	1,2
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Етап 3. Инкапсулиране	ОхуIR перли (етап 2)	62,5
	Налтрексон перли (пример 20)*	108

\* За да се защитят ОхуIR перлите, налтрексон перли ще имат необходимост да се използва Opadry Butterscotch като запечатващо покритие при етап 4, пример 20.

\* За да се защитят ОхуIR перлите, налтрексон перли ще имат необходимост да се използва Opadry Butterscotch като запечатващо покритие при етап 4, пример 20.

Метод на производство

1. ОхуIR HCl и HPMC се разтварят във вода. Лекарственият разтвор се разпръсква над non-pareil перли в покривно устройство на кипящ слой с Wurster инсерт.

2. Разтваря се оцветеният Opadry във вода. Върху перлите с лекарствено средство се нанася филм покритие в покривно устройство на кипящ слой.

3. Смесват се равни количества ОхуIR перли и налтрексон перли. Инкапсулират се в твърди желатинови капсули.

## ПРИМЕР 22

## ФОРМУЛА:

	Съ		Амт/единица* (mg)
Етап 1. зареждане на лекарствено средство	Мо		60,0
	Нес	доза	12,0
	Еис		2,0
	Ро		3,5
	Ни	35	16,8
	Ор		4,9
	во		
Етап 2. Покритие за контролирано отделяне	MS	ап 1)	99,2
	Eudragit RS0D		4,712
	Eudragit L30D (сух)		0,248
	Триетил цитрат		0,992
	Талк		1,884
	Opadry blue		5,639
	Вода		
Етап 3. Инкапсулиране	MSCR перли (по-горе)		212
	Налтрексон перли (пример 20)*		108

\* За защита на MSCR перли, перлите налтрексон ще имат необходимост да се използва Opadry blue като запечатващо покритие при етап 4, пример 22.

## Метод на производство

1. Диспергира се Povidone и Eudragit RS30D, във вода. Смесват се морфин сулфатът и лактозата.

2. Перлите се зареждат на роторен процесор. Разпръсква се лекарственият прах и свързващият разтвор над перлите.

3. Нанася се филм покритие върху горните перли в роторен процесор.

4. Диспергира се Eudragit RS30D, RL30D, триетил цитрат, талк и във вода. Върху горните перли се нанася Wurster insert в покривно устройство на кипящ слой.

5. Обработените перли (MSCR перли).

6. Смесват се равни количества MSCR перли и налтрексон перли. Инкапсулират се в твърди желатинови капсули.

## ПРИМЕР 23

## Налтрексон HCl екструдирани пелети

## ФОРМУЛА:

Съставки	Амт/единица* (mg)
Налтрексон перли	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Стеариллов алкохол	15,0
Стеарилна киселина	15,0
Бутилиран хидрокситолуен (ВНТ)	1,0
Общо	121,0

## Метод:

1. Смилане                      Стеарилни алкохолни люспи се пропускат през мелница.
2. Смесване                    Налтрексон HCl, Eudragit, смленият стеариллов алкохол, стеаринова киселина и ВНТ се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екструдиране              Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
4. Охлаждане                Нишките се оставят да се охладят на конвейра.
5. Пелетизиране              Охладените нишки се режат на 1 mm пелети при използване на Пелетизатор.
6. Скриниране                Пелетите се скринират и се събират

желаните порции през сито с опоределен размер.

### Метод на разреждане

- |    |                          |                 |
|----|--------------------------|-----------------|
| 1. | Апарат-USP тип II (Pads  | м при 37°C      |
| 2. | Време на пробата : 1, 2, | 24, 36          |
| 3. | Среда: SGF за един час   | и това          |
| 4. | Аналитичен метод:        | Ефективна Течна |
- Хроматография

### Резултати:

Открива се, че перг (3 mg) дават следните резултати от разлагането:

Време (часове)	1	2	8	12	24	36
Среден % на разтваряне	1,3	2,6	,6	4,0	5,2	6,2

Симулиран процес на смесване  
Пелетите налтрексон се смилат в хаванче

с пестик на прах за изследване на разреждането.  
Метод на разреждане: както по-горе

### Резултати:

Време (часове)	1
Среден % на разтваряне	33,5

**ПРИМЕР 24**

Налтрексон HCl екструдирани пелети

**ФОРМУЛА:**

Съставки	Amt/единица* (mg)
Налтрексон перли	2,0
Eudragit RSPO	96,0
Стеариллов алкохол	22,0
Дибазичен калциев фосфат	6,0
Бутилиран хидрокситолуен (BHT)	1,0
Общо	127,0

**Метод:**

1. Смилане                      Стеарилни алкохолни люспи се пропускат през мелница.
2. Смесване                    Налтрексон HCl, Eudragit, смленият стеариллов алкохол, дибазичния калциев фосфат и BHT се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
3. Екстудиране                Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
4. Охлаждане                 Нишките се оставят да се охладят на конвейра.
5. Пелетизиране                Охладените нишки се режат на 1 mm пелети при използване на Пелетизатор.

6. Скриниране      Пелетите се скринират и се събират порции през сито с опоределен размер.

**Метод на разреждане**

1. Апарат-USP тип II (Paddele), 75 rpm при 37°C
2. Време на пробата : 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Среда: SGF за един час/ SIF след това
4. Аналитичен метод: Високо Ефективна Течна Хроматография

**Резултати:**

Открива се, че перлите (108 mg) дават следните резултати от разлагането:

Време (часове)	1	2	4	8	12	24	36
Среден % на разтваряне	3,1	5,9	8,9	12,2	14,7	19,9	24,6

Симулиран процес на смесване  
Пелетите налтрексон се смилат в хаванче

с пестик на прах за изследване на разреждането.  
Метод на разреждане: както по-горе

**Резултати:**

Време (часове)	1
Среден % на разтваряне	36,4

Следователно отделянето от интактните пелети е 0,062 mg в часа 1, а когато са начупени е 0,728 mg в часа 1. Това съотношение на

счупени към интактни също е по-голямо от 4:1. Представено е графично на фигура 24.

## Пример 25

Вероятни капсули на хидроморфон HCl CR с налтрексон  
HCl екструдирани пелети

## ФОРМУЛА:

Съставки	Amt/единица (mg)
Хидроморфон HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Етилцелулоза	4,5
Стеарилов алкохол	27,0
Налтрексон HCl пелети (пример 23)	121,0
Твърди желатинови капсули	V
Общо	241,0

## Метод:

- |                |                                                                                                                       |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Смилане     | Стеарилните алкохолни люспи се прекарват през удърна мелница.                                                         |
| 2. Смесване    | Хидроморфон HCl, Eudragit, етилцелулоза и смленият стеарилов алкохол се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка. |
| 3. Екстудиране | Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.         |
| 4. Охлаждане   | Нишките се оставят да се охладят на                                                                                   |



	конвейра.
5. Пелетизиране	Охладените нишки се режат на пелети при използване на Пелетизатор.
6. Скриниране	Пелетите се скринират и се събират желаните и се събират порции през сито с опоределен размер.
7. Инкапсулиране	Екструдираните пелети хидроморфон HCl се пълнят при 120,0 mg и Налтрексон HCl пелети (от пример 23) при 121 mg в твърди желатинови капсули.

**ПРИМЕР 26**

Вероятни капсули на хидроморфон HCl CR с налтрексон HCl екструдирани пелети

**ФОРМУЛА:**

Съставки	Amг/единица
Хидроморфон HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Етилцелулоза	4,5
Стеарилов алкохол	27,0
Налтрексон HCl пелети (пример 24)	127,0
Твърди желатинови капсули	V
Общо	247,00

**Метод:**

1. Смилане                      Стеарилни алкохолни люспи се прекарват

- през удърна мелница.
2. Смесване Хидроморфон HCl, Eudragit, етилцелулоза и смленият стеарилов алкохол се смесват в смесителен апарат с двойна обвивка.
  3. Екструдиране Смесеният материал непрекъснато се подава в екструдер с двоен винт и се събират получените нишки на конвейра.
  4. Охлаждане Нишките се оставят да се охладят на конвейра.
  5. Пелетизиране Охладените нишки се режат на пелети при използване на Пелетизатор.
  6. Скриниране Пелетите се скринират и се събират желаните и се събират порции през сито с опореден размер.
  7. Инкапсулиране Екструдираните пелети хидроморфон HCl се пълнят при 120,0 mg и Налтрексон HCl пелети (от пример 24) при 127 mg в твърди желатинови капсули.

**Пример 27А**

**Налтрексонови CR перли**

Перли с контролирано отделяне на налтрексон се разработват, така че да може да се инкорпорира в гранулат на опиоид с контро-

лирано отделяне, след което сместа се компресира на таблетки. Оксикодон HCl гранулат с контролирано отделяне се използва с налтрексонови перли като пример.

## ФОРМУЛА27А.

	Съставки	Амт/единица* (mg)
Етап 1. лекарствени слоеве	Налтрексон HCl	3,3
	Non-pareil перли (14/18 меша)	95,0
	Plasdone C30	1,5
	Талк	0,2
	Вода	
Етап 2. запечатващо покритие	Opadry clear (хидироксипропилметил целулоза)	5,0
	вода	
Етап 3. покритие с удължено отделяне	Eudragit RS30D (сух)	17,63
	Трибутилцитрат	3,53
	Tween 80	0,04
	Талк	8,81
	Вода	
Етап 4. запечатващо покритие	Opadry clear (хидироксипропилметил целулоза)	5,0
	Вода (изпарена по време на процеса)	
Общо		140

## 65828 B1

- Метод на производство на перли
1. Налтрексон HCl и HPMS се разтварят във вода. Лекарственият разтвор се разпръсква над pop-pareil перли в покривно устройство на кипящ слой с Wurster инсерт.
  2. Диспергира се Eudragit L, трибутил цитратът и талка във вода. Дисперсията се разпръсква над перли с лекарствено покритие в покривно устройство на кипящ слой.
  3. Диспергира се Eudragit RS, трибутил цитратът и талка във вода. Дисперсията се разпръсква над перли с лекарствено покритие в покривно устройство на кипящ слой.
- 5
4. Разтваря се HPMS във вода. Разтворът се разпръсква над перли в покривно устройство на кипящ слой.
  5. Обработените перли при 60°C за 24 h.
- Метод на разреждане
1. Апарат-USP тип II (Paddele), 75 грm при 37°C
  2. Време на пробата: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
  3. Среда: SGF за 1 h/SIF след това
  4. Аналитичен метод: Високоэффективна течна хроматография
- 10

Резултати и разисквания:

Разреждане на налтрексон от инактни перли

Време (часове)	1	4	8	12	24	36
Среден % на разтваряне	2	2	2	5	6	33

Разреждане на налтрексон от разчупени перли

Време (часове)	1
Среден % на разтваряне	100

ФОРМУЛА27В Оху/NX CR таблетки.

	Съставки	Amt/единица* (mg)
Етап 1. Граонулиране	Оксикодон HCl	10,0
	Разпръскване на суха лактоза	69,25
	Повидон	5,0
	Eudragit RS30D (сух)	10,0
	Триацетин	2,0
	Стеарилов алкохол	25,0
	Талк	2,5
	Магнезий	1,25
	Вода	
Етап 4. запечатващо покрите	Opadry clear (хидироксипропилмет ил целулоза)	5,0

Етап 2. Комбинирани таблетки	ОхуContin (по-горе)	гранулат	125
	Набтрексон (формула 27A)	CR	140

Метод на производство на (Оху/NX CR 10  
таблетки)

1. Eudragit/триацетин дисперсия се раз-  
пръсква върху оксикодон HCl, разпръсква се  
сухата лактоза и повидона, при използване на  
гранулятор на кипящ слой.

2. Отстраняване на гранулата и пропускане  
през мелница.

3. Размесване на стеариловия алкохол и  
прибавяне на смления гранулат, при използване  
на мелница. Остава се да се охлади.

4. Охладеният гранулат се прекарва през  
мелница.

5. Гранулатът се омазнява с талк и магне-  
зиев стеарат. Използва се миксер.

6. Смесват се перлите набтрексон с гор-  
ния гранулат и се компресира на таблетки.

Метод на разреждане

1. Апарат-USP тип II (Paddele), 75 rpm  
при 37°C

2. Време на пробата: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Среда: SGF за 1 h/SIF след това

4. Аналитичен метод: Високоэффективна  
течна хроматография

За Оху/NX CR таблетките се открива, че  
имат следните резултати на разтваряне:

#### Разреждане на набтрексон от инактни перли

Време		1	4	8	12	24	36
(часове)							
Среден	%	1	1	9	15	25	36
на							
разтваряне							

#### Разреждане на набтрексон от разчупени перли

Време (часове)	1
Среден % на разтваряне	95

#### Патентни претенции

1. Орална форма за дозиране, включваща 45  
(а) опиоид агонист; и (б) орално-бионаличен  
опиоид антагонист, който по същество не се  
отделя когато формата за дозиране се прилага  
интактна, характеризираща се това, че агонистът  
и антагонистът са взаимодиспергирани.

2. Форма за дозиране съгласно претен-  
ция 1, характеризираща се с това, че съот-  
ношението на количеството отделен антагонист  
от посочената форма за дозиране след размес-  
ване, към количеството на посочения антаго-  
нист, отделено от посочената интактна форма за  
дозирание е приблизително 4:1 или повече, на

основата на *in vitro* разреждане в часа 1 от посочената форма за дозиране в 900 ml симулиран стомашен сок, при използване на USP тип II (бъркалка) апарат при 75 rpm при 37°C.

3. Форма за дозиране съгласно претенция 1, при която съотношението на количеството отделен антагонист от посочената форма за дозиране след размесване към количеството на посочения антагонист, отделено от посочената интактна форма за дозиране е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане в часа 1 от посочената форма за дозиране в 900 ml симулиран стомашен сок, при използване на USP тип II (бъркалка) апарат при 75 rpm при 37°C, характеризираща се с това, че посоченият антагонист е под формата на множество частици с индивидуално покритие с хидрофобен материал, който по същество предотвратява отделяне на антагониста.

4. Форма за дозиране съгласно претенция 1, при която съотношението на количеството отделен антагонист от посочената форма за

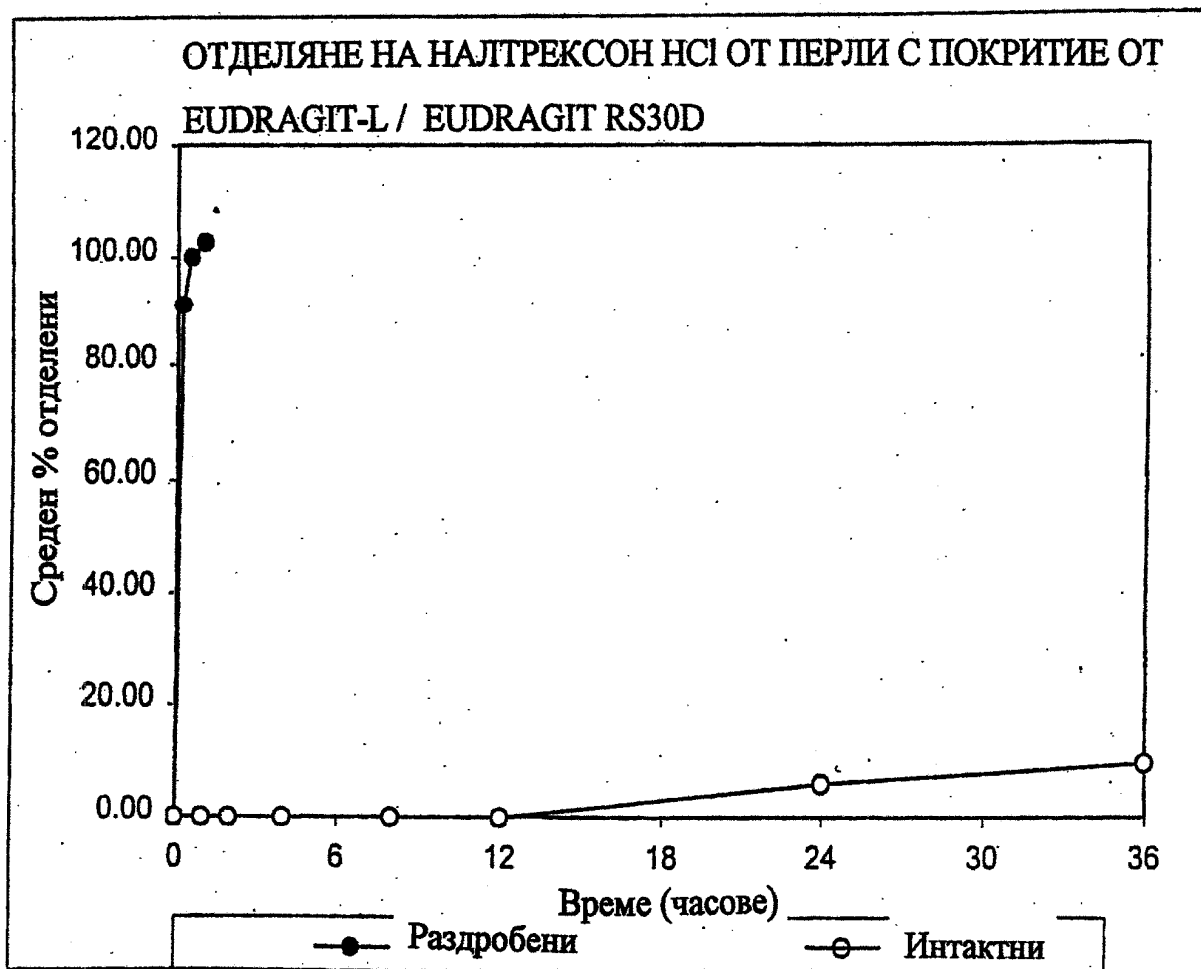
дозирание след размесване към количеството на посочения антагонист, отделено от посочената интактна форма за дозиране е приблизително 4:1 или повече, на основата на *in vitro* разреждане в часа 1 от посочената форма за дозиране в 900 ml симулиран стомашен сок, при използване на USP тип II (бъркалка) апарат при 75 rpm при 37°C, характеризираща се с това, че посоченият антагонист е диспергиран в матрикс, включващ хидрофобен материал, който по същество предотвратява отделянето на антагониста.

5. Форма за дозиране съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че посоченият антагонист е под форма на множество частици с индивидуално покритие, което по същество предотвратява отделянето на антагониста.

6. Форма за дозиране съгласно претенция 1, характеризираща се с това, че посоченият антагонист е диспергиран в матрикс, съдържащ материал, който по същество предотвратява отделянето на антагониста.

**Приложение: 3 фигури**

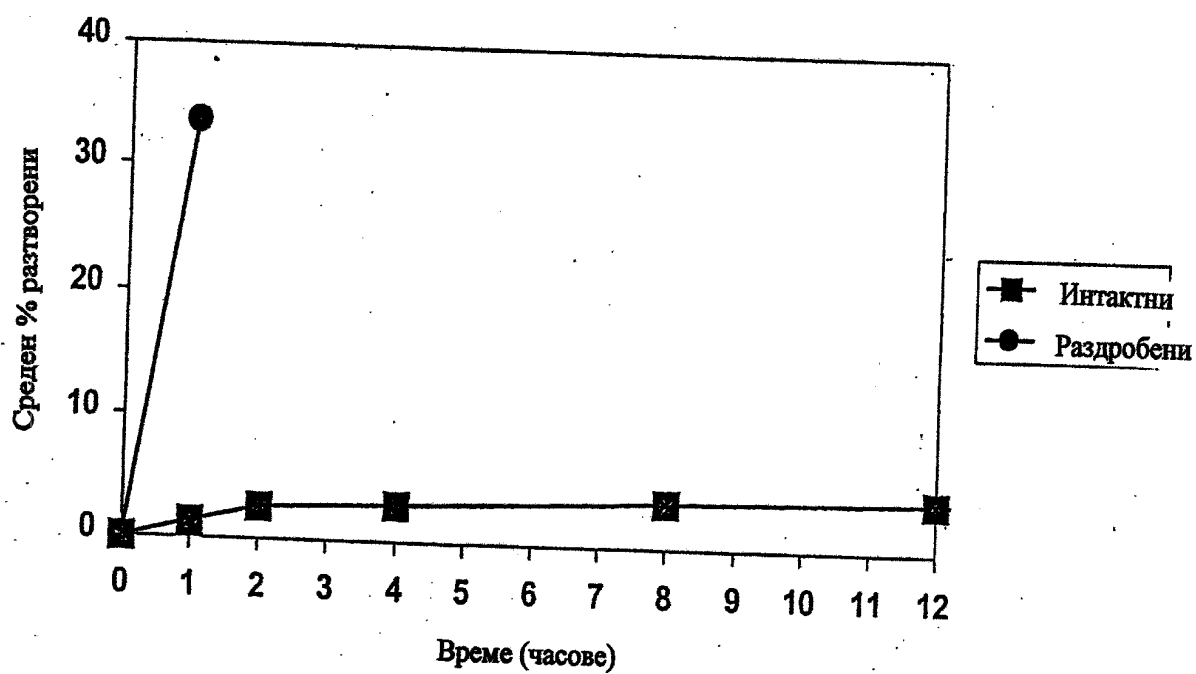
ФИГУРА 1





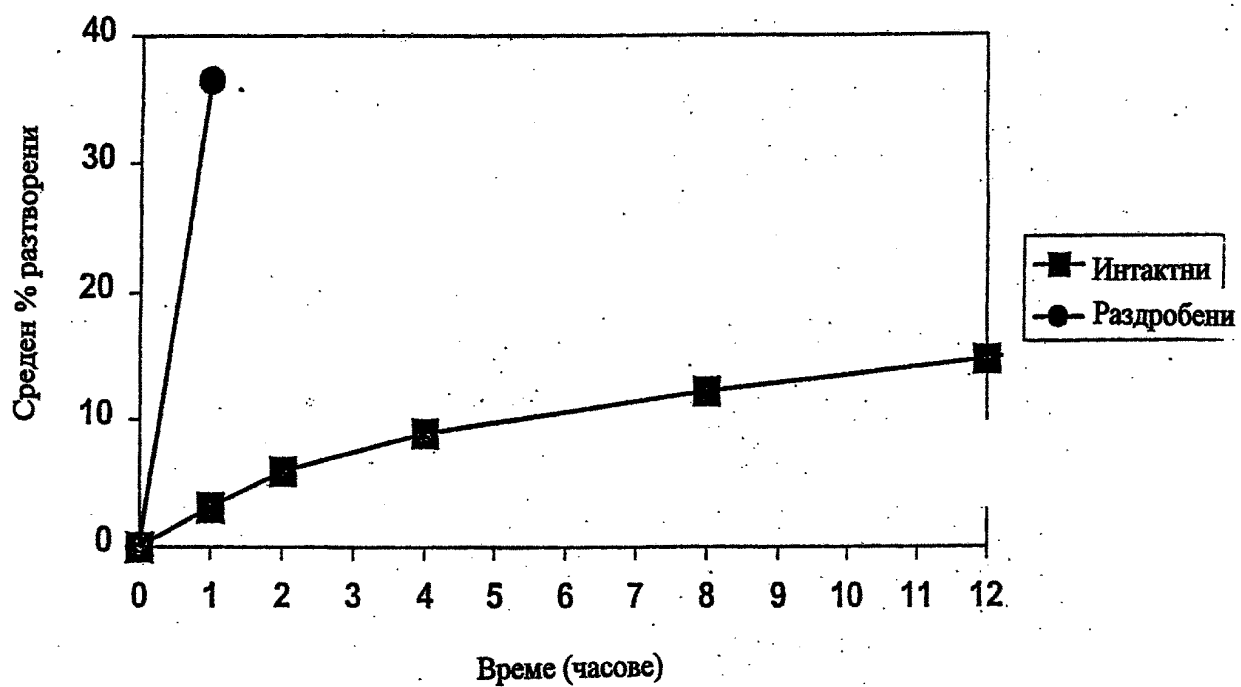
## ФИГУРА 2

ОТДЕЛЯНЕ НА НАЛТРЕКСОН НСИ ОТ ИНТАКТНИ И  
РАЗДРОБЕНИ ПЕЛЕТИ



## ФИГУРА 3

ОТДЕЛЯНЕ НА НАЛТРЕКСОН НСИ ОТ ИНТАКТНИ И  
РАЗДРОБЕНИ ПЕЛЕТИ



Издание на Патентното ведомство на Република България  
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Б. Шикаланова

Пор. № 65786

Тираж: 40 СР