



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040125A A2

HR P20040125A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/44**
A 61 K 31/445

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 06.02.2004.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US02/24944
Datum podnošenja međunarodne prijave 06.08.2002.
(87) Broj međunarodne objave: WO 03/13525
Datum međunarodne objave 20.02.2003.

(31) Broj prve prijave: 60/310,536

(32) Datum podnošenja prve prijave: 06.08.2001.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

Euro-Celtique S.A., 122, Boulevard de la Petrusse, 2330 Luxembourg, LU
Christopher Breder, 5 Annjim Drive, Greenwich, 06830 CT, US
Benjamin Oshlack, 351 East 84th Street, New York, 10028 NY, US
Curtis Wright, 1 Jarvis Street, Norwalk, 06851 CT, US

(72) Izumitelji:

Andrey Matijević, 10000 Zagreb, HR

(74) Punomoćnik:

**PRIPRAVCI OPIOIDNOG AGONISTA S ANTAGONISTOM KOJI SE OSLOBAĐA I IZDVOJENIM
ANTAGONISTOM**

(57) Sažetak: Opisani su oblici za peroralno doziranje, koji sadrže (i) terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) opioidni antagonist u obliku za oslobođanje; te (iii) izdvojeni (sekvestrirani) antagonist koji se ne oslobađa kada se oblik za doziranje primijeni netaknut, te postupci proizvodnje istih.

HR P20040125A A2

OPIS IZUMA**Stanje tehnike**

5 Opioidni pripravci ponekad su predmet zloporabe. Odredena doza oksikodona može biti snažnija kada se primjeni parenteralno u usporedbi s istom tom dozom koja se primjenjuje peroralno. Osim toga, neki pripravci mogu se oštetiti tako da učine opioidni agonist koji je u njima sadržan dostupnijim za nezakonitu uporabu. Na primjer, pripravak opioidnog agonista s kontroliranim oslobađanjem može se zdrobiti kako bi opioid koji je u njemu sadržan postao dostupan za trenutno oslobađanje nakon peroralne ili parenteralne primjene. Opioidni pripravak također može postati predmetom zloporabe primjenom veće doze lijeka od one koja je propisana.

10 Opoidni antagonisti kombiniraju se s određenim opioidnim agonistima kako bi se sprječila parenteralna zloporaba opioidnih agonista. U prethodnom stanju tehnike, kombinacija za trenutno oslobađanje pentazocina i naloksona koristi se u tabletama koje su dostupne u S.A.D, a komercijalno su dostupne kao Talwin®Nx tvrtke Sanofi-Winthrop. 15 Talwin®Nx sadrži pentazocin hidroklorid za trenutno oslobađanje koji je ekvivalentan 50 mg baze i nalokson hidroklorid koji je ekvivalentan 0,5 mg baze. Fiksna kombinirana terapija koja sadrži tilidin (50 mg) i nalokson (4 mg) u Njemačkoj se koristi za kontrolu boli još od 1978. (Valoron®N, Goedecke). Fiksna kombinacija buprenorfina i naloksona dostupna je od 1991. na Novom Zelandu (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) za tretiranje boli.

20 Tvrta Purdue Pharma L.P trenutno prodaje oksikodon s produljenim oslobađanjem u oblicima za doziranja koji sadrže 10, 20, 40 i 160 mg oksikodon hidroklorida pod tržišnim imenom OxyContin.

25 S.A.D. Patenti Br. 5,266,331; 5,508,042; 5,549,912 i 5,656,295 opisuju pripravke oksikodona s produljenim oslobađanjem.

30 S.A.D. Patenti Br. 4,769,372 i 4,785,000 izumitelja Kreeka opisuju postupke liječenja bolesnika koji boluju od kronične boli ili kroničnog kašla bez izazivanja poremećaja pokretljivosti crijeva primjenom 1 do 2 jedinice doziranja koje sadrže od oko 1,5 do otprilike 100 mg opioidnog analgetika ili sredstva protiv kašla i od oko 1 do otprilike 18 mg opioidnog antagonista koji posjeduje malo ili nikakvo sistemsko antagonističko djelovanje kada se primjenjuje peroralno, od 1 do 5 puta na dan.

S.A.D. Patent Br. 6,228,863 izumitelja Palermo *et al.* opisuje pripravke i postupke za sprječavanje zloporabe opioidnih oblika za doziranje.

35 WO99/32119 izumitelja Kaiko *et al.* opisuje pripravke i postupke za sprječavanje zloporabe opioidnih oblika za doziranje.

S.A.D. Patent Br. 5,472,943 izumitelja Craina *et al.* opisuje postupke za poboljšavanje analgetičke potencnosti opioidnih agonista s bimodalnim djelovanjem primjenom agonista s opioidnim antagonistom.

40 Svi dokumenti koji su ovdje navedeni, uključujući one već navedene, u cijelosti su uključeni referencom za sve namjene predmetnog izuma.

Ciljevi i kratak opis izuma

45 Svrha je predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog agonista koji je koristan za smanjenje potencijalne zloporabe opioidnog agonista koji je u istom sadržan.

50 Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog agonista koji je koristan za smanjenje potencijalne zloporabe opioidnog agonista bez utjecaja na analgetičke učinke opioidnog agonista ili bez stvaranja rizika od naglog ustezanja ako se uzima netaknut.

55 Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog agonista koji je otporan na pogrešnu uporabu, zloporabu ili zabavu, pri čemu rečena otpornost ne ovisi o individualnim razlikama specifičnim za konkretnog bolesnika glede učinaka smjesa istovremeno primjenjenih smjesa opioidnog agonista i antagonista.

60 Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje koji sadrži učinkovitu dozu opioidnog agonista zajedno s dozom opioidnog antagonista koji ne mijenja analgetički učinak opioidnog agonista kada se oblik za doziranje primjenjuje peroralno u netaknutom obliku, ali koji može sprječiti zloporabu ako se oblik za doziranje ošteti s namjerom djelovanja na učinke opioidnog agonista.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti postupak za sprječavanje zloporabe peroralnog oblika za doziranje opioida, pri čemu oblik za doziranje također uključuje dozu opioidnog antagonistu koji je izdvojen ("sekvestriran"), tj. nije biodostupan kada se doza primijeni netaknuta, ali je biodostupan kada se oblik za doziranje ošteći (tj. u pokušaju zloporabe doze opioidnog analgetika) i doze antagonistu koji može biti oslobođen kako bi priskrbio traženi učinak.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti peroralne oblike doziranja koji su namijenjeni ili prikladni za uporabu u kontroli akutne ili kronične боли, pri čemu se promjena analgetičkih učinaka opioidnog agonista mora izbjegći, primjerice u slučajevima tolerance, fizičke ovisnosti ili individualnih varijacija u metabolizmu jetre ili fiziologiji.

Sljedeća je svrha poželnog utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti postupak za tretiranje боли kod humanih bolesnika s oblikom za peroralno doziranje opioidnog agonista, uz istodobno smanjenje zloporabe istog putem peroralne, parenteralne, intranasalne i/ili sublingvalne rute.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog analgetika kod kojeg je smanjena mogućnost zloporabe putem peroralne rute u usporedbi s prijašnjim komercijalno dostupnim oblicima za doziranje.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog analgetika i postupak koji omogućuje terapijsku analgeziju i koji također omogućuje negativno, "averzivno" iskustvo kada fizički ovisan subjekt uzme ili mu se daje prepisana ili veća količina opioida, tj. oko 2 - 3 puta veće od uobičajene prepisane doze.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti oblik za peroralno doziranje opioidnog analgetika i postupak omogućavanja terapijske analgezije na način koji ne proizvodi pozitivno pojačavajući učinak kod subjekata koji nisu fizički ovisni i uzimaju jednako ili više od uobičajene prepisane doze, tj. oko 2 - 3 puta uobičajene prepisane doze opioida, u usporedbi sa istom količinom opioida bez antagonistu.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti postupak tretiranja боли kod humanih bolesnika s oblikom za peroralno doziranje opioidnog analgetika uz istodobno smanjenje mogućnosti zloporabe putem peroralne rute spomenutog oblika za doziranje.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti postupak za proizvodnju oblika za peroralno doziranje opioidnog analgetika koji će imati smanjenu mogućnost zloporabe peroralnom rutom.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti pripravak i postupak za poboljšavanje analgetičke potentnosti opioidnih agonista blokiranjem njihovih anti-analgetičkih popratnih pojava.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti pripravak i postupak za smanjivanje fizičke ovisnosti, tolerance, hiperosjetljivosti, hiperalgezije i drugih nepoželjnih popratnih pojava koje su uzrokovane kroničnom primjenom opioidnih agonista.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti pripravak i postupak za detoksikaciju i liječenje ovisnika o opijatima uporabom antagonistu opioidnih receptora.

Svrha je izvjesnih utjelovljenja predmetnog izuma omogućiti pripravak koji poboljšava analgetičke učinke opioidnih agonista uz istodobno smanjivanje nepoželjnih popratnih pojava koje su uzrokovane rečenim opioidnim agonistima, uključujući fizičku ovisnost, tolerancu, hiperosjetljivost i hiperalgeziju.

Neki ili svi od gore navedenih ciljeva postižu se predmetnim izumom koji je usmjeren na peroralni oblik za doziranje, koji sadrži (i) terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) opioidni antagonist u obliku koji se može oslobođati; i (iii) izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobođa kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.

Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na peroralni oblik za doziranje, koji sadrži (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobođati; i (iii) treću komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobođa kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.

Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na oblik za peroralno doziranje, koji sadrži (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobađati, i izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobađa kada se oblik za doziranje primjenjuje u intaktnom stanju.

5 Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na peroralni oblik za doziranje, koji sadrži (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista i opioidni antagonist u obliku koji se može oslobođati; i (ii) drugu komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobađa kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.

10 Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na peroralni oblik za doziranje, koji sadrži (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista i opioidni antagonist u obliku koji se može oslobođati; i (ii) drugu komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobađa u većoj mjeri kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.

15 Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na peroralni oblik za doziranje, koji sadrži (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobođati; i (iii) treću komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobađa u znatnoj mjeri kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.

20 Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na oblik za doziranje koji je formuliran na takav način da je omjer količine antagonista koji je oslobođen iz oblika za doziranje nakon oštećivanja naspram količine antagonista koji je oslobođen iz intaktnog oblika za doziranje oko 3:1 ili veći, temeljeno na *in vitro* otapanju nakon 1 sat oblika za doziranje u 900 ml simulirane želučane tekućine (*Simulated Gastric Fluid*) uporabom USP Type II (*paddle*) naprave pri 75 o/min. na 37°C.

25 U utjelovljenjima predmetnog izuma kod kojih je antagonist u obliku koji se ne može oslobođati može imati oblik velikog broja čestica (multipartikulata) obloženih s tvari za izdvajanje (*sequestering material*), a takovi multipartikulati mogu imati oblik inertnih kuglica obloženih s antagonistom i potom obloženih s tvari (za izdvajanje), ili alternativno obliku granulata koji sadrži antagonist i tvar (za izdvajanje). Multipartikulati se mogu raspršiti u matrici koja sadrži opioidni agonist ili mogu biti uključeni u kapsuli s opioidnim agonistom.

30 U utjelovljenjima predmetnog izuma kod kojih je antagonist raspršen u matrici koja sadrži tvar za izdvajanje koja u znatnoj mjeri sprječava oslobađanje antagonista, matrica može biti u obliku peleta. Peleti mogu biti raspršeni u drugoj matrici koja sadrži opioidni agonist ili mogu biti sadržani u kapsuli s opioidnim agonistom.

35 U drugim utjelovljenjima predmetnog izuma, jedan dio antagonista se nalazi u matrici i/ili dio antagonista se nalazi u obloženim zrnecima.

40 U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma kod kojih se gore opisani omjer od oko 3:1 ili više odnosi na količinu antagonista koji je oslobođen iz oblika za doziranje nakon oštećenja (*tampering*) u odnosu na količinu spomenutog antagonista koji je oslobođen iz netaknutog oblika za doziranje, koji se temelji na 1-satnom otapanju oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* uporabom USP Type II (*paddle*) naprave pri 75 o/min. na 37°C, netaknuti oblik za doziranje oslobođa 22,5 % ili manje antagonistika nakon 1 sat, a oštećeni oblik za doziranje oslobođa 67,5 % ili više antagonistika nakon 1 sat. U sljedećem utjelovljenju, netaknuti oblik za doziranje oslobođa 20 % ili manje spomenutog antagonistika nakon 1 sat, a oštećeni oblik za doziranje oslobođa 60 % ili više antagonistika nakon 1 sat. U sljedećem utjelovljenju, netaknuti oblik za doziranje oslobođa 10 % ili manje spomenutog antagonistika nakon 1 sat, a oštećeni oblik za doziranje oslobođa 30 % ili više antagonistika nakon 1 sat. U sljedećem utjelovljenju netaknuti oblik za doziranje oslobođa 5 % ili manje spomenutog antagonistika nakon 1 sat, a oštećeni oblik za doziranje oslobođa 15 % ili više antagonistika nakon 1 sat.

45 U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, omjer količine antagonista koji je oslobođen iz oblika za doziranje nakon oštećivanja naspram količine spomenutog antagonistika koji je oslobođen iz netaknutog oblika za doziranje, koji se temelji na 1-satnom otapanju oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* uporabom USP Type II (*paddle*) naprave pri 75 o/min. na 37°C, iznosi 4:1 ili više, 10:1 ili više ili 50:1 ili više ili 100:1 ili više.

50 Predmetni izum također je usmjeren na postupke za sprječavanje zloporabe opioidnog agonista uporabom oblika za doziranje koji su ovdje opisani. Takav postupak može uključivati spravljanje opioidnog agonista u obliku za peroralno doziranje zajedno s opioidnim antagonistom u obliku koji se ne oslobođa nakon probave pod uvjetom da se cjelovitost oblika za doziranje zadrži do početka probavce, ali koji postaje biodostupan ako pretrpi oštećenje (npr. drobljenje, sjeckanje koje će razbiti oblik za doziranje, itd., otapala ili temperature koje su više od 45°C).

Sljedeće utjelovljenje predmetnog izuma odnosi se na postupak umanjivanja zlorabe opioidnog agonista u peroralnom obliku za doziranje, a uključuje pripravu oblika za peroralno doziranje na način kako je opisano ovdje. Na primjer, postupak može uključivati pripravu oblika za doziranje koji sadrži opioidni antagonist u obliku koji ne dopušta oslobadanje, tako da rečeni oblik za doziranje omogućuje željeni analgetički učinak, a rečeni antagonist ne blokira u znatnoj mjeri analgetički učinak opioidnog agonista kada se rečeni oblik za doziranje primjenjuje per-oralno u netaknutom stanju. Kod alternativnih utjelovljenja, učinak opioidnog agonista je u najmanju ruku djelomično blokiran kada je rečeni oblik za doziranje oštećen, npr. žvakanjem, drobljenjem ili otapanjem u otapalu, te primijenjen peroralno, intranasalno, parenteralno ili sublingvalno.

Predmetni izum također je usmjerena na postupak tretiranja boli s oblicima doziranja koji su ovdje opisani.

Predmetni izum također se odnosi na postupke priprave oblika za doziranja koji su ovdje opisani. U izvjesnim utjelovljenjima, predmetni izum uključuje postupak za pripravu peroralnog oblika za doziranje koji uključuje predobradu opioidnog antagonista u oblik koji se ne može osloboditi; te kombiniranje prethodno obrađenog antagonista s oblikom opioidnog agonista koji se može osloboditi i opioidnog antagonista na takav način da se zadrži cjelovitost oblika antagonista koji ne dopušta oslobadanje.

Izvjesna utjelovljenja predmetnog izuma usmjerena su na pripravke kod kojih su agonist, antagonist u obliku koji se može osloboditi i antagonist u obliku koji se ne može osloboditi međusobno ispremiješani i nisu izdvojeni jedna od drugog u tri odjelita sloja. Izvjesna utjelovljenja imaju dva od tri rečena agensa pomiješana s trećim u odjelitom, izdvojenom sloju. U drugim utjelovljenjima, najmanje dva sastojka ili svi sastojci su djelomično izmiješani. Predmetni izum podrazumijeva sve kombinacije kod kojih su agensi međusobno pomiješani ili djelomično pomiješani u bilo kojoj kombinaciji.

Termin "analgetička učinkovitost" se za potrebe predmetnog izuma definira kao zadovoljavajuće smanjenje ili uklanjanje боли, zajedno s prihvatljivom razinom popratnih pojava, kako se određuje za humanog bolesnika. Izraz "ne blokira značajno analgetički učinak opioidnog agonista" znači da opioidni antagonist ne blokira učinke opioidnog agonista u mjeri koja je dovoljna da rečeni oblik za doziranje učini terapijski manje učinkovitim u svrhu analgezije.

Termin "opiodni antagonist obliku koji se ne može značajno osloboditi (*substantially non-releasable form*)" odnosi se na opioidni antagonist koji se ne osloboda ili ne osloboda značajno nakon jednog sata od peroralne primjene netaknutog oblika za doziranje koji sadrži i opioidni agonist i opioidni antagonist (tj. tako da taj oblik za doziranje nije bio oštećen). Za potrebe predmetnog izuma, količina koja se oslobodi nakon peroralne primjene netaknutog oblika za doziranje može se izmjeriti *in vitro* putem 1-satnog otapanja oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* uporabom USP Type II (paddle) naprave pri 75 o/min. na 37°C. Takav oblik za doziranje također se naziva (oblikom) koji sadržava "izdvojeni (sekvestrirani) antagonist".

Iako poželjna utjelovljenja predmetnog izuma sadrže opioidni antagonist u obliku koji u potpunosti sprječava oslobadanje opioidnog antagonista, predmetni izum također uključuje antagonist u obliku koji ne dopušta značajno oslobadanje istog. Termin "ne može supstancialno osloboditi" odnosi se na antagonist koji se može osloboditi u maloj količini, sve dok količina oslobođenog (antagonista) ne utječe na ili ne utječe znatno na analgetičku učinkovitost kada se oblik za doziranje primjenjuje peroralno na ljudi na način kako je predviđeno.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, antagonist u obliku koji se ne može osloboditi u znatnoj mjeri otporan je na laksative (npr. mineralno ulje) koji se rabe za kontrolu zakašnjelog prolaska kroz kolon i za stanja manjka želučane kiseline.

U izvjesnim utjelovljenjima, oblici koji ne dopuštaju supstancialno oslobadanje opioidnog antagonista ili oblici koji uopće ne dopuštaju oslobadanje opioidnog antagonista uključuju opioidni antagonist koji je formuliran s jednom ili više farmaceutski prihvatljivih hidrofobnih tvari, tako da se antagonist ne osloboda ili supstancialno ne osloboda tijekom prolaska kroz gastrointestinalni trakt kada se primjenjuju peroralno na predviđen način, bez prethodnog oštećenja.

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, oblik koji ne dopušta supstancialno oslobadanje ili oblik koji uopće ne dopušta oslobadanje opioidnog antagonista osjetljiv je na mehaničko, termalno i ili kemijsko oštećenje, tj. oštećenje putem drobljenja, sjeckanja, mljevenja, žvakanja i ili otapanja u otapalu u kombinaciji s grijanjem (npr. više od oko 45 °C) peroralnog oblika za doziranje. Kada se na takav način oštećuju, cjelovitost oblika koji ne dopušta supstancialno oslobadanje ili oblika koji uopće ne dopušta oslobadanje opioidnog antagonista bit će ugrožena, pa će opioidni antagonist postati dostupan za oslobadanje. U izvjesnim utjelovljenjima, kada se oblik za doziranje žvače, drobi ili otapa i grije u otapalu, te primjeni peroralno, intranasalno, parenteralno ili sublingvalno, analgetički učinak ili euforički učinak opioida je smanjen ili uklonjen. U izvjesnim utjelovljenjima, učinak opioidnog agonista je barem djelomično

blokiran od strane opioidnog antagonista. U izvjesnim drugim utjelovljenjima, učinak opioidnog agonista je u znatnoj mjeri blokiran opioidnim antagonistom.

5 U izvjesnim utjelovljenjima, količina antagonista koja je oslobođena iz oblika za doziranje nalazi se u omjeru naspram agonista koji je odbojan fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od terapijski učinkovite količine.

10 U izvjesnim utjelovljenjima, količina antagonista koja je oslobođena iz prve komponente ona je količina koja je dostatna da potakne odbojnost kod fizički ovisnih humanih subjekata kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od terapijski učinkovite količine.

15 U izvjesnim utjelovljenjima, količina antagonista koja je oslobođena iz prve komponente manja je od količina koja je dostatna da potakne odbojnost kod fizički ovisnih humanih subjekata kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od terapijski učinkovite količine.

20 U izvjesnim utjelovljenjima, količina antagonista koja je oslobođena iz druge komponente je količina koja je dostatna da potakne odbojnost kod fizički ovisnih humanih subjekata kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od terapijski učinkovite količine.

25 U izvjesnim utjelovljenjima, predmetni izum sadrži ekscipijens s produljenim oslobadanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje opioidnog agonista.

U izvjesnim utjelovljenjima, predmetni izum sadrži ekscipijens s produljenim oslobadanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje opioidnog antagonista.

30 U izvjesnim utjelovljenjima, predmetni izum sadrži ekscipijens s produljenim oslobadanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje opioidnog agonista i opioidnog antagonista.

35 U izvjesnim utjelovljenjima, izdvojeni antagonist nalazi se u obliku multipartikulata kod kojeg je svaka čestica obložena s tvari koja sprječava oslobadanje izdvojenog antagonista.

U izvjesnim utjelovljenjima, izdvojeni antagonist nalazi se u obliku multipartikulata kod kojeg je svaka čestica obložena s tvari koja supstancialno sprječava oslobadanje izdvojenog antagonista.

40 U izvjesnim utjelovljenjima, izdvojeni antagonist je raspršen u matrici koja sadrži tvar za izdvajanje koja sprječava oslobadanje izdvojenog antagonista.

U izvjesnim utjelovljenjima, izdvojeni antagonist je raspršen u matrici koja sadrži tvar za izdvajanje koja supstancialno sprječava oslobadanje izdvojenog antagonista.

45 U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može oslobođiti jednak je izdvojenom antagonistu.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može oslobođiti različit je od izdvojenog antagonista.

50 U izvjesnim utjelovljenjima, antagonist je odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, *nalmephene*, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.

55 U izvjesnim utjelovljenjima, antagonist koji se može oslobođiti je odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, *nalmephene*, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih, a izdvojeni antagonist je odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, *nalmephene*, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioid je odabran iz skupine koju sačinjavaju morfij, hidromorfon, hidrokodon, oksikodon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.

60 U izvjesnim utjelovljenjima, antagonist koji se može oslobođiti je antagonist s minimalnim peroralnim djelovanjem, poput naloksona u oslobodivom ili "ne-sekvestriranom" obliku, a izdvojeni antagonist je peroralno biodostupan

antagonist poput naltreksona. Takav oblik za doziranje odvraćao bi parenteralnu, nazalnu i peroralnu zloporabu oblika za doziranje nakon primjene oštećenog oblika za doziranje. Uključivanje oslobodivog ne-peroralno biodostupnog antagonista s opioidnim agonistom učinila bi takovu formulaciju otpornjom na zloporabu tako što formulacija postaje otporna na parenteralnu zloporabu čak i ako se izdvojeni antagonist izdvoji iz oblika za doziranje, a da pri tom ne utječe na agonista ako se primjeni u netaknutom stanju.

U izvjesnim utjelovljenjima, oblik za doziranje ima takav omjer oslobodivog opioidnog antagonista naspram opioidnog agonista koji je analgetički učinkovit kada se kombinacija primjenjuje peroralno, ali je odbojan fizički ovisnim humanim subjektima kada se primjenjuju u istoj količini ili u većim količinama od terapijski učinkovite količine.

U izvjesnim utjelovljenjima, omjer oslobodivog opioidnog antagonista naspram opioidnog agonista održava analgetički učinak, ali ne povećava analgetičku učinkovitost opioidnog agonista u odnosu na istu terapijsku količinu opioidnog analgetika kada se primjenjuje na humane bolesnike bez opioidnog antagonista.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni agonist je oksikodon, a antagonist koji se može osloboditi je naltreks.

U izvjesnim utjelovljenjima, omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidrokodona iznosi od oko 0,03:1 do otprilike 0,27:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidrokodona iznosi od oko 0,05:1 do otprilike 0,20:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je oksikodon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram oksikodona od oko 0,037:1 do otprilike 0,296:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist koji se osloboda je kodein, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram kodeina od oko 0,005:1 do otprilike 0,044:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je hidromorfon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidromorfona od oko 0,148:1 do otprilike 1,185:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je levorfanol, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram levorfanola od oko 0,278:1 do otprilike 2,222:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je meperidin, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram meperidina od oko 0,0037:1 do otprilike 0,0296:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je metadon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram metadona od oko 0,056:1 do otprilike 0,444:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je morfij, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram morfija od oko 0,018:1 do otprilike 0,148:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je oksikodon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram oksikodona od oko 0,056:1 do otprilike 0,222:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je kodein, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram kodeina od oko 0,0083:1 do otprilike 0,033:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je hidromorfon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidromorfona od oko 0,222:1 do otprilike 0,889:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je levorfanol, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram levorfanola od oko 0,417:1 do otprilike 1,667:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može osloboditi je naltreks, a opioidni agonist je meperidin, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram meperidina od oko 0,0056:1 do otprilike 0,022:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može oslobođiti je naltrekson, a opioidni agonist je metadon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može oslobođiti naspram metadona od oko 0,083:1 do otprilike 0,333:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, opioidni antagonist koji se može oslobođiti je naltrekson, a opioidni agonist je morfij, pri čemu je omjer naltreksona koji se može oslobođiti naspram morfija od oko 0,028:1 do otprilike 0,111:1.

U izvjesnim utjelovljenjima, antagonist koji se može oslobođiti nalazi se u količini koja je dostatna da umanji popratne učinke opioidnog agonista koji su odabrani iz skupine koju sačinjavaju anti-analgezija, hiperalgezija, hiperosjetljivost, fizička ovisnost, toleranca, te kombinacija bilo kojih spomenutih učinaka.

10 U izvjesnim utjelovljenjima, količina antagonista koji se oslobođava tijekom intervala između doziranja poboljšava analgetičku potentnost opioidnog agonista.

15 U izvjesnim utjelovljenjima, količina oslobođivog antagonista opioidnog receptora je oko 100 do otprilike 1000 puta manja od količine opioidnog agonista.

20 U izvjesnim utjelovljenjima, omjer količine antagonista koja je oslobođena iz oblika za doziranje nakon oštećenja naspram količine antagonista koja je oslobođena iz netaknutog oblika za doziranje je oko 3, 4, 10, 50 ili 100:1; (w:w) ili više, temeljeno na *in vitro* otapanju nakon 1, 8, 24 i/ili 36 sata predmetnog oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* uporabom USP Type II (*paddle*) naprave pri 75 o/min. na 37°C, sa ili bez prelaska na *Simulated Intestinal Fluid* nakon 1 sat.

25 Termin "oštećenje" označava bilo kakvu manipulaciju mehaničkim, termičkim i/ili kemijskim putem koja mijenja fizička svojstva oblika za doziranje, primjerice kako bi se opioidni agonist oslobođio za trenutno oslobađanje ako se nalazi u obliku za produljeno oslobađanje ili kako bi se opioidni agonist učinio dostupnim za neprimjerenu uporabu, poput primjene alternativnom rutom, npr. parenteralno. Oštećenje se može izvesti primjerice drobljenjem, sjeckanjem, mljevenjem, žvakanjem, otapanjem u otapalu, grijanjem (npr. na više od oko 45°C), ili bilo kojom kombinacijom istih. Termin "barem djelomično blokira opioidni učinak" za potrebe predmetnog izuma znači da opioidni antagonist u najmanju ruku znatno blokira euforički učinak opioidnog agonista, čime smanjuje mogućnost zlorabe opioidnog agonista u predmetnom obliku za doziranje.

30 U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, oblik opioidnog antagonista koji znatno sprječava oslobađanje ili oblik koji sprječava oslobađanje obuhvaća čestice opioidnog antagonista obložene na takav način da u zнатноj mjeri sprječavaju ili sprječavaju oslobađanje antagonista. U poželjnim utjelovljenjima, taj premaz sadrži jednu ili više farmaceutski prihvatljivih hidrofobnih tvari. Taj premaz je poželjno nepropusni za opioidni antagonist koji je u (tom obliku) sadržan i netopljiv je u gastrointestinalnom sustavu, čime se supstancialno sprječava oslobađanje opioidnog antagonista kada se oblik za doziranje primjenjuje peroralno kako je predviđeno.

35 Prema tome, kada peroralni oblik za doziranje nije oštećen tako da ugrožava cijelovitost premaza, opioidni antagonist koji je u tom obliku sadržan neće biti supstancialno oslobođen tijekom prvog sata prolaska kroz gastrointestinalni sustav, pa tako neće ni biti dostupan za apsorpцију. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, hidrofobna tvar uključuje celulozni polimer ili akrilni polimer koji je netopljiv u gastrointestinalnim tekućinama i nepropusni za opioidni antagonist.

40 45 Termin "čestice" opioidnog antagonista, na način kako se rabi ovdje, odnosi se na zrnca, sferoide, kuglice ili pelete koji sadrže opioidni antagonist. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, čestice opioidnog antagonista imaju promjer od oko 0,2 do otprilike 2 mm, a poželjnije je promjer oko 0,5 do otprilike 2 mm.

50 U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, antagonist koji se može oslobođiti i antagonist koji se ne može oslobođiti mogu biti sadržani u istoj komponenti. Na primjer, kada je opioidni antagonist obložen premazom koji supstancialno sprječava njegovo oslobađanje, a potom se pomiješa s opioidnim agonistom i stlači u tabletu, izvjesni dijelovi premaza mogu imati naprsline, čime se opioidni antagonist izlaže mogućnosti oslobađanja nakon peroralne primjene. To se oslobađanje može promijeniti i nadzirati kako bi se postigao traženi učinak, kako je ovdje opisano.

55 Poželjno se opioidni agonist koji je koristan u predmetnom izumu može odabrati iz skupine koju sačinjavaju morfij, hidromorfon, hidrokodon, oksikodon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon te smjese istih. Poželjni primjeri opioidnih antagonista koji su korisni za predmetni izum uključuju naltrekson, nalokson, nalmefen, *cyclazacine*, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.

60 U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, omjer opioidnog agonista i opioidnog antagonista, koji je nazočan u čitavom pripravku (uključujući oblik koji se može oslobođiti i oblik koji se ne može oslobođiti) je oko 1:1 do otprilike

- 50:1 po težini, poželjno oko 1:1 do otprilike 20:1 po težini ili 15:1 do otprilike 30:1. Težinski omjer opioidnog agonista naspram opioidnog antagonista, kako se rabi u predmetnoj prijavi, odnosi se na težinu djelatnih sastojaka. Prema tome, na primjer, težina opioidnog antagonista isključuje težinu premaza ili matrice koja supstancialno sprječava oslobađanje opioidnog antagonista, ili druge moguće ekscipijense povezane s česticama antagonista. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, omjer je oko 1:1 do otprilike 10:1 po težini. Kako je dio opioidnog antagonista u obliku koji sprječava oslobađanje, količina takvog antagonista u obliku za doziranje može se mijenjati u širim rasponima nego u kombiniranim oblicima za doziranja opioidni agonist/antagonist kod kojih su oba dostupna za oslobađanje nakon primjene, budući da formulacija ne ovisi o diferencijalnom metabolizmu ili čišćenju jetre za pravilno djelovanje. Iz sigurnosnih razloga, količina opioidnog antagonista koja je nazočna u čitavom obliku za doziranje je odabrana tako da nije škodljiva ljudima čak i ako se u potpunosti oslobodi oštećenjem oblika za doziranje.
- 10 U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, opioidni agonist uključuje hidrokodon, oksikodon ili farmaceutski prihvatljive soli istih, a opioidni antagonist, koji je nazočan u obliku koji supstancialno sprječava oslobađanje, uključuje nalokson, naltrekson ili farmaceutski prihvatljive soli istih.
- 15 Peroralni oblik za doziranje koji sadrži opioidni agonist u kombinaciji s opioidnim antagonistom koji se može osloboditi i opioidnim antagonistom koji se ne može osloboditi uključuje, ali se ne ograničava na, tablete ili kapsule. Oblici za doziranje prema predmetnom izumu mogu uključivati bilo koje poželjne farmaceutske ekscipijense koji su poznati stručnjacima iz predmetnog područja. Peroralni oblici za doziranje mogu nadalje omogućiti trenutno oslobađanje opioidnog agonista. U izvjesnim utjelovljenjima, peroralni oblici za doziranje prema predmetnom izumu omogućuju produljeno oslobađanje opioidnog agonista koji je u tom obliku sadržan, ili kombinaciju kontroliranog agonista i agonista za trenutno oslobađanje. Takvi oblici za doziranje opioidnog agonista mogu se pripraviti sukladno postupcima formulacije i proizvodnje koji su poznati stručnjacima na području farmaceutske formulacije.
- 20 25 Prednosti oblika za doziranje koji su otporni na zloporabu posebice su velike kod peroralnih oblika za doziranje snažnih opioidnih agonista (tj. oksikodona ili hidrokodona), koji omogućuju vrlo vrijedne analgetike, ali mogu biti predmet zloporabe. To je posebice točno za proizvode s produljenim oslobađanjem opioidnog agonista koji sadrže velike doze poželjnih opioidnih agonista predviđenih za oslobađanje tijekom vremenskog perioda u svakoj od jedinica za doziranje. Ovisnici o drogama uzimaju takve proizvode za produljeno oslobađanje i drobe, melju, ekstrahiraju ili na drugi način oštećuju taj proizvod tako da cjelokupni sadržaj tog oblika za doziranje postane dostupan za trenutnu apsorpciju. Budući da takvo oštećenje oblika za doziranje predmetnog izuma ima za posljedicu da opioidni antagonist (osim antagonista koji se može osloboditi) također postaje dostupan za apsorpciju, predmetni izum omogućuje način za sprječavanje takve zloporabe. Osim toga, predmetni izum bavi se i rizikom predoziranja kod običnih bolesnika kao posljedice učinka "istresanja" punе doze opioidnog agonista ako se proizvod slučajno sažvaće ili zdobi.
- 30 35 40 Termín "produljeno oslobađanje" se za potrebe predmetnog izuma definira kao oslobađanje opioidnog agonista iz peroralnog oblika za doziranje takvom brzinom da se koncentracije (razine) u krvi (npr. plazma) održavaju unutar terapijskog raspona (iznad minimalne učinkovite analgezičke koncentracije, *the minimum effective analgesic concentration*, "MEAC"), ali ispod toksičnih razina tijekom perioda od 8 do 24 sata, poželjno tijekom perioda vremena koje je indikativno za formulaciju koja se uzima dvaput na dan ili jedanput na dan.
- Predmetni izum može omogućiti sigurniji produkt (npr. smanjene respiratorne depresije), ako se proizvod pogrešno koristi, kao i proizvod s manjim rizikom zloporabe.
- 45 U izvjesnim utjelovljenjima, u formulaciju je uključena kombinacija dva opioidna agonista. U dalnjim utjelovljenjima, uključen je jedan ili više opioidnih agonista, a također je uključen i dodatni ne-opioidni lijek. Takvi bi ne-opioidni lijekovi poželjno omogućili dodatnu analgeziju, a uključuju, primjerice, aspirin, acetaminofen, ne-steroidne protuupalne lijekove (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*, "NSAIDS"), NMDA antagoniste i inhibitore ciklooksigenaze-II ("COX-II inhibitori").
- 50 U sljedećim utjelovljenjima, može biti uključen ne-opioidni lijek koji omogućuje drugi poželjni učinak koji nije analgezija, npr. lijek protiv kašla, sredstvo za iskašljavanje, dekongestant ili antihistaminski lijekovi i slično tomu.
- Za potrebe predmetnog izuma, termin "opioidni agonist" je izmjenjiv s terminom "opioid" ili "opioidni analgetik" i uključivat će kombinacije više od jednog opioidnog agonista, a također uključuje bazu opioida, smjese agonist-antagonisti, djelomične agoniste, farmaceutski prihvatljive soli istih, stereoisomere istih, etere i estere istih, te smjese istih.
- 55 Za potrebe predmetnog izuma, termin "opioidni antagonist" uključivat će kombinacije više od jednog opioidnog antagonista, a također uključuje bazu, farmaceutski prihvatljive soli istih, steroizomere istih, etere i estere istih, te smjesc istih.

60

- Predmetni izum koji je ovdje opisan obuhvaća sve farmaceutski prihvatljive soli opisanih opioidnih agonista i antagonistika. Farmaceutski prihvatljive soli uključuju, ali se ne ograničavaju na, metalne soli poput natrijeve soli, kalijeve soli, cezijeve soli i tomu slično; (soli) zemno-alkalnih metala, poput kalcijeve soli, magnezijeve soli i tomu slično; organske amino soli poput trietilaminske soli, piridinske soli, pikolinske soli, etanolaminske soli, trietanolaminske soli, dicikloheksilaminske soli, N,N'-dibenziletilendiaminske soli i tomu slično; soli neorganskih kiselina poput klorovodika, bromovodika, sulfata, fosfata i tomu slično; soli organskih kiselina, poput formata, acetata, trifluoroacetata, maleata, tartrata i tomu slično; sulfonata poput metansulfonata, benzensulfonata, p-toluensulfonata i tomu slično; soli amino kiselina poput arginata, asparгината, glutamata i tomu slično.
- 5 Neki od opioidnih agonista i antagonistika koji su ovdje opisani mogu sadržavati jedan ili više asimetričnih središta, pa tako mogu proizvesti enantiomere, dijastereomere i druge stereoizomeričke oblike. Predmetni izum također obuhvaća sve moguće oblike, kao i njihove racemične i resolvirane oblike te smjese istih. Kada ovdje opisani spojevi sadrže olefinske dvostrukе veze ili druga središta geometrijske asimetrije, te ako nije drugačije navedeno, podrazumijeva se da su uključeni i E i Z geometrijski izomeri. Svi tautomeri također su obuhvaćeni predmetnim izumom.
- 10 Na način kako se rabi ovdje, termin "steroizomeri" predstavlja opći termin za sve izomere pojedinačnih molekula koji se razlikuju samo po orientaciji njihovih atoma u prostoru. Taj termin uključuje enantiomere i izomere spojeva s više od jednog kiralnog središta koji nisu obratni odraz jedan drugog (dijastereomeri).
- 15 Termin "kiralno središte" odnosi se na atom ugljika na koji su vezane četiri različite skupine.
- 20 Termin "enantiomer" ili "enantiomerički" odnosi se na molekul koji ne može prekruti svoj obratni odraz, pa je stoga optički aktivna kada enantiomer rotira ravninu polariziranog svjetla u jednom smjeru, a njegov obratni odraz rotira ravninu polariziranog svjetla u suprotnom smjeru.
- 25 Termin "racemični" se odnosi na smjesu jednakih dijelova enantiomera, a koja je optički neaktivna.
- 30 Termin "resolvacija" se odnosi na razdvajanje ili koncentraciju ili prorjeđivanje jednog od dva enantiomerička oblika molekula.
- 35 Predmetni izum se nadalje odnosi na postupak za smanjenje mogućnosti zloupotrebe opioidnog agonista u peroralnom obliku za doziranje. Postupak uključuje pripravu opioidnog agonista u obliku za peroralno doziranje na način kako je opisano ovdje.
- Detaljan opis izuma**
- Smatra se kako postoje najmanje tri podvrste opioidnih receptora, koji se nazivaju *mu*, *kappa* i *delta*. Unutar ove okvirne podjelje, smatra se kako je *mu* receptor povezan s proizvodnjom superspinalne analgezije, respiratornom depresijom, euforijom i fizičkom ovisnosti. Smatra se kako je *kappa* receptor povezan s indukcijom spinalne analgezije, miozom i sedacijom. Aktivacija *gamma* receptora uzrokuje disforiju i halucinacije, kao i respiratorne i vazomotorne stimulatorne učinke. Receptor različit od *mu* receptora, nazvan *gamma*, opisan je u mišjem vas deferens, Lord, *et al.* *Nature*, 1977, 267, 495-99. Smatra se kako opioidni agonisti vrše svoje agonističko djelovanje ponajprije na *mu* receptoru i u manjoj mjeri na *kappa* receptoru. Postoji stanovit broj lijekova koji, čini se, djeluju kao djelomični agonisti na jednom ili drugom tipu receptora. Takovi lijekovi pokazuju plafonski učinak. Ti lijekovi uključuju *nalorphine*, propiram i buprenorfín. Drugi pak lijekovi djeluju kao kompetitivni antagonisti na *mu* receptoru i blokiraju učinke lijekova nalik morfiju, djelujući na *kappa* i *omega* receptorma. Termin agonist-antagonist profilirao se za opis takovog mehanizma djelovanja.
- Predmetni izum je usmjeren na kontrolirano oslobođanje opioidnog analgetika, koji je sličan po analgetičkom spektru postojećim opioidnim analgeticima s kontroliranim oslobođanjem, koji se formulira tako da smanji i ograniči pogrešnu uporabu, zloupotrebu i razonodu. U izvjesnim utjelovljenjima, ta se obilježja postižu uključivanjem opioidnog antagonista poput naltreksona HCl, koji je sam po sebi formuliran u jedinstvenu matricu s kontroliranim oslobođanjem. Svojstva takove formulacije razvijaju se na takav način da se antagonist oslobođe u uvjetima pogrešne uporabe ili oštećenja, a zanemariva količina antagonista se oslobođa (količina koja ne djeluje na analgeziju koju osjeća bolesnik) u prepisanim uvjetima uporabe.

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, oslobođanje antagonističke komponente formulacije se izražava u kategorijama omjera oslobođanja do kojeg dolazi nakon oštećenja, npr. drobljenjem ili žvakanjem, u odnosu na količinu koja se oslobođa iz intaktne formulacije. Omjer se prema tome izražava kao [zdrobljen] / [netaknut], a poželjno je da taj omjer bude u brojčanom rasponu od najmanje 3:1 ili više (oslobodenje zdrobljene (formulacije) unutar 1 sata / oslobođanje netaknute (formulacije) unutar 1 sata).

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, opioidni antagonist u obliku koji supstancijalno sprječava oslobađanje uključuje čestice opioidnog antagonista obložene s premazom koji supstancijalno sprječava njegovo oslobađanje. U poželjnim utjelovljenjima, takav premaz okružuje čestice antagonista i nepropusni je za lijek i netopliv u gastrointestinalnom sustavu. Kada se oblik za doziranje prema predmetnom izumu peroralno primjenjuje na ljude, opioidni antagonist se u znatnoj mjeri ne oslobađa iz premaza, pa prema tome nije dostupan za apsorpciju u tijelu. Prema tome, opioidni antagonist, iako je nazočan u obliku za doziranje, ne blokira u značajnoj mjeri analgetičku učinkovitost opioidnog agonista. Međutim, ako se peroralni oblik za doziranje prema predmetnom izumu ošteti na takav način da ugrozi cjevitost premaza, opioidni antagonist koji je u istom sadržan postao bi dostupan za barem djelomično blokirajući učinku opioidnog agonista. To obilježe smanjuje mogućnost zlorabe ili rekreativnu uporabu opioidnog agonista u peroralnom obliku za doziranje. Na primjer, ako netko pokuša zloupotrijebiti lijek koji je sadržan u peroralnom obliku za doziranje prema predmetnom izumu, primjerice žvakanjem, drobljenjem, mljevenjem ili rastapanjem istog u otapalu uz toplinu (npr. koja je viša od oko 45°C do otprilike 50°C), premaz će se ošteti i neće više sprječavati oslobađanje opioidnog antagonista. Nakon primjene, opioidni antagonist će se osloboditi i u znatnoj mjeri blokirati euforički učinak opioidnog agonista.

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, omjer opioidnog agonista naspram premazanog opioidnog antagonista je takav da bi, kada se peroralni oblik za doziranje ošteti i ugrozi cjevitost premaza koji sprječava supstancijalno oslobađanje opioidnog antagonista, euforički učinak agonista bio poništen opioidnim antagonistom u slučaju zlorabe od strane humanog subjekta peroralno, parenteralno, intranasalno ili sublingvalno. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, euforički učinak opioidnog agonista bio bi poništen opioidnim antagonistom kada dolazi do zlorabe parenteralno ili sublingvalno.

U izvjesnim drugim utjelovljenjima predmetnog izuma, opioidni antagonist u obliku koji sprječava supstancijalno oslobađanje sadržava opioidni antagonist koji je raspršen u matrici koja čini antagonist supstancijalno ne-oslobodivim, pri čemu matrica sadrži jednu ili više farmaceutski prihvatljivih hidrofobnih tvari. Antagonist se ne oslobađa u značajnoj mjeri iz matrice, pa tako ne postaje dostupnim za apsorpciju tijekom svog prolaska kroz gastrointestinalni sustav.

U izvjesnim drugim utjelovljenjima predmetnog izuma, opioidni antagonist u matrici koja ga čini susptancijalno ne-oslobodivim sadržava opioidni antagonist koji je raspršen u matrici na bazi taljenja - ekstruzije, pri čemu matrica sadrži jednu ili više farmaceutski prihvatljivih hidrofobnih tvari.

Sve opaske usmjerene na komponentu koja se ne može oslobađati i njezino oslobađanje nakon oštećenja, kao i opća diskusija, navode se pored primjedbe o antagonistu koji se može osloboditi iz netaknutog oblika za doziranje. Kako je rečeno, oslobodivi oblik antagonista može biti oslobođen iz iste komponente kao i oblik koji se ne može osloboditi, iz odvojene komponente ili iz kombinacije obje komponente.

Antagonist koji se može osloboditi prema predmetnom izumu može sadržavati količinu opioidnog antagonista poput naltreksona koja (i) ne uzrokuje snižavanje razine analgezije koji se postiže iz oblika za doziranje nakon peroralne primjene do ne-terapijske razine i (ii) omogućuje u najmanju ruku blago negativno, "odbojno" iskustvo kod fizički ovisnih humanih subjekata, na primjer, fizički ovisnih narkomana (tj. sindrom naglog ustezanja) kod primjene jednog oblika za doziranje ili više od jednog oblika za doziranje. Poželjno je da količina antagonista koja je uključena u netaknuti peroralni oblik za doziranje bude (iii) manje pozitivno pojačavajuća (npr. da se manje "svida") ne-fizički ovisnim humanim subjektima, npr. ovisnicima o opioidima, nego kod usporedivog peroralnog oblika za doziranje bez uključenog antagonista.

Količina antagonista koja je korisna za postizanje parametara (i) - (iii) navedenih u prethodnom odlomku može se odrediti barem djelomično, na primjer, uporabom "surogatnih" testova, poput VAS ljestvice (kod koje subjekt ocjenjuje njegovu/njezinu percepciju učinka oblika za doziranje) i/ili mjerjenjima, poput primjerice veličine zjenice (izmjereno pupilometrijom). Takva mjerjenja stručnoj osobi omogućuju određivanje doze antagonista u odnosu na dozu agonista koja uzrokuje smanjenje opijatnog učinka agonista. Slijedom toga, stručnjak u predmetnom području može odrediti razinu opioidnog antagonista koja uzrokuje odbojne učinke u fizički ovisnih subjekata, kao i razinu opioidnog antagonista koja umanjuje "ocjene ugode" ili svojstva pojačavanja opioida kod ne-fizički ovisnih narkomana. Kada se rečene razine opioidnog antagonista jednom utvrde, tada je moguće odrediti raspon doziranja antagonista na ili ispod takove razine koja bi bila korisna za postizanje parametara (i) - (iii) koji su opisani u prethodnom odjeljku.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, opioidni agonist ili analgetik je odabran iz skupine koju sačinjavaju hidrokodon, morfij, hidromorfon, oksikodon, kodein, levorfanol, meperidin, metadon ili soli istih, ili smjese istih. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, opioidni agonist je hidrokodon ili oksikodon. Ekvivalentne analgetičke doze (*equianalgesic doses*) tih opioida, u usporedbi s 15 mg-skom dozom hidrokodona, prikazani su u Tablici 1 dolje:

Tablica 1: Ekvivalentne analgetičke doze opioida

Opioid	Izračunata doza (mg)
Oksikodon	13,5
Kodein	90,0
Hidrokodon	15,0
Hidromorfon	3,375
Levorfanol	1,8
Meperidin	135,0
Metadon	9,0
Morfij	27,0

- 5 Temeljeno na omjeru naltreksona koji se može osloboditi u količini od oko 0,5 do otprilike 4 mg na 15 mg hidrokodona, približni omjer naltreksona prema 1 mg svakog od opioida prikazan je u Tablici 2:

Tablica 2: Težinski omjer naltreksona po dozi opioida

Opioid	Težinski omjer naltreksona na 1 mg opioida
Oksikodon	0,037 do 0,296
Kodein	0,005 do 0,044
Hidrokodon	0,033 do 0,267
Hidromorfon	0,148 do 1,185
Levorfanol	0,278 do 2,222
Meperidin	0,0037 do 0,0296
Metadon	0,056 do 0,444
Morfij	0,018 do 0,148

10

- Temeljeno na omjeru od oko 0,75 mg do otprilike 3 mg naltreksona na 15 mg hidrokodon naltreksona, u Tablici je prikazan približni omjer naltreksona na 1 mg svakog od opioida:

Tablica 3: Težinski omjer naltreksona po dozi opioida

Opioid	Težinski omjer naltreksona
Oksikodon	0,056 do 0,222
Kodein	0,0083 do 0,033
Hidrokodon	0,050 do 0,200
Hidromorfon	0,222 do 0,889
Levorfanol	0,417 do 1,667
Meperidin	0,0056 do 0,022
Metadon	0,083 do 0,333
Morfij	0,028 do 0,111

Omjer opioida naspram drugih antagonista osim naltreksona može se dobiti usporedbom ekvivalentnih doza drugih antagonistika prema jednakim dozama naltreksona. Specifikacija i primjeri iz PCT/US98/27257, koji opisuju pripravke s opioidnim antagonistom/agonistom koji se mogu oslobođati ovdje je uključena referencom u kombinaciji s izdvojenim antagonistom na način kako su ovdje opisani.

Antagonist koji se može oslobođiti prema predmetnom izumu može uključivati količinu opioidnog antagonista koja može selektivno pojačavati potentnost opioidnih agonista i istovremeno smanjivati nepoželjne popratne učinke, uključujući fizičku ovisnost, uzrokovana kroničnom primjenom rečenih opioidnih agonista. Morfij i drugi opioidni agonisti s bimodalnim djelovanjem (inhibitorno/ekscitatorno) vežu se na i aktiviraju inhibitorne i ekscitatorne opioidne receptore na nociceptivnim neuronima koji posreduju bol. Aktivacija inhibitornih receptora putem rečenih agonista uzrokuje analgeziju. Aktivacija ekscitatornih receptora putem rečenih agonista ima za posljedicu anti-analgetičke učinke, razvoj fizičke ovisnosti, tolerancu, hiperosjetljivost, hiperalgeziju i druge nepoželjne nuspojave. Ko-primjena opioidnog antagonista koji se može oslobođiti i koji se veže na i inaktivira ekscitatorne opioidne receptore ima za posljedicu blokiranje ekscitatornih anti-analgetičkih nuspojava rečenih opioidnih agonista na tim neuronima, što dovodi do poboljšane analgetičke potentnosti koja omogućuje uporabu nižih doza morfija ili drugih uobičajenih opioidnih analgetika. Specifikacija i primjeri iz S.A.D. Patenta Br. 5,472,943, koji opisuju takove pripravke i postupke, ovdje su uključeni referencom u kombinaciji s izdvojenim antagonistom kako je opisano u predmetnoj prijavi.

Sve poznate reference opioidnih antagonista koji se mogu oslobođati s opioidnim agonistima, primjerice S.A.D. Patent Br. 3,773,955 (Pachter, *et al.*); S.A.D. Patent Br. 3,493,657 (Lewenstein, *et al.*) S.A.D. Patent Br. 4,457,933 (Gordon, *et al.*); S.A.D. Patent Br. 4,582,835 (Lewis) S.A.D. Patent Br. 5,512,578; 5,472,943; 5,580,876 i 5,767,125 (Crain) te S.A.D. Patent Br. 4,769,372 i 4,785,000 (Kreek) mogu se kombinirati sa sekvestriranim antagonistima koji su opisani u predmetnoj prijavi, a sve navedene referencne ovdje su uključene referencom.

S.A.D. Privremene prijave Br. 60/181,369 i 60/181,358, obje podnešene 6. veljače 2000. ovdje su uključene referencom u kombinaciji s trokomponentnim izumom kako je opisano u predmetnoj prijavi.

Svi komercijalni proizvodi opioidnog agonista i oslobođivih antagonista mogu se kombinirati s izdvojenim antagonistom kako je opisano u predmetnoj prijavi. Na primjer, Talwin NX se može formulirati s izdvojenim antagonistom kako bi se smanjila peroralna zloporaba, kao i parenteralna zloporaba predmetnih opioida.

U poželjnim utjelovljenjima, opioidni agonisti korisni u predmetnom izumu uključuju, ali se ne ograničavaju na, alfentanil, alilprodin, alfaprodin, anileridin, benzilmorfin, bezitramid, buprenorfin, butorfanol, klonitazin, kodein, dezomorfin, dekstromorramid, *dezocine*, diampromid, diamorfon, dihidrokodein, dihidromorfin, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetiltiambuten, dioksafetil butirat, dipipanon, eptazocin, etoheptazin, etilmelitiambuten, etilmorfin, etonitazen, etorfin, dihidroetorfin, fentanil i derivati, heroin, hidrokodon, hidromorfon, hidroksipetidin, izometadon, ketobemidon, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanil, meperidin, meptazinol, metazocin, metadon, metopon, morfij, mirofin, narcein, nikomorfin, norlevorfanol, normetadon, nalorfin, nalbufen, normorfin, norpipanon, opijum, oksikodon, oksimorfon, papaveretum, pentazocin, fenadokson, fenomorfan, fenazocin, fenoperidin, piminodin, piritramid, propheptazin, promedol, properidin, propoksifen, sufentanil, tilidin, tramadol, smjese bilo kojih od gore navedenih, soli bilo kojeg od gore navedenih i tomu slično. U izvjesnim utjelovljenjima, količina opioidnog agonista u opioidnim pripravcima iz predmetnih patentnih zahtjeva može biti oko 75 ng do 750 mg.

Iako su i hidrokodon i oksikodon učinkoviti u kontroli boli, primijećena je njihova povećana zloporaba od strane osoba koji su psihološki ovisni o opioidima ili koje zlorabe opioide za ne-terapijske svrhe. Prijašnje iskustvo s drugim opioidima pokazalo je kako se smanjuje potencijal za zloporabu kada se opioidi primjenjuju u kombinaciji s antagonistom narkotika, posebice u bolesnika koji su bivši ovisnici. Weinhold LL, *et al.* Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone 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; oba su ovdje uključena referencom. Takove kombinacije, međutim, ne sadrže opioidni antagonist koji se nalazi u obliku koji sprječava supstancialno oslobođanje. Zapravo se opioidni antagonist oslobođa u gastrointestinalnom sustavu kod peroralne primjene i postaje dostupan za apsorpciju, oslanjajući se pri tom na fiziologiju domaćina kako bi se diferencijalnim metabolizmom agonista i antagonista poništio učinak agonista.

Hidrokodon je polusintetički narkotički analgetik i antitusiv s višestrukim djelovanjem na središnji živčani sustav i gastrointestinalni sustav. Kemijski, hidrokodon je 4,5-epoksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-on, a također je poznat kao dihidrokodeinon. Poput drugih opioida, hidro-kodon također može stvarati naviku i može proizvesti ovisnost o lijeku morfijskog tipa. Pretjerane će doze hidrokodona, poput drugih derivata opijuma, otežati disanje.

Peroralni hidrokodon je također dostupan u Evropi (Belgija, Njemačka, Grčka, Italija, Luksemburg, Norveška i Švicarska) kao sredstvo protiv kašlja. Parenteralna formulacija je također dostupna u Njemačkoj kao sredstvo protiv kašlja. Kao analgetik, hidrokodon bitartrat komercijalno je dostupan u Sjedinjenim Američkim Državama samo kao fiksna kombinacija s ne-opijatnim lijekovima (tj. ibuprofen, acetaminofen, aspirin, itd.) za ublažavanje umjerene ili umjereno jakc boli.

Uobičajeni oblik za doziranje hidrokodona jest u kombinaciji s acetaminofenom, i komercijalno je dostupan, npr. kao Lortab® u S.A.D. od tvrtke UCB Pharma, Inc. kao 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg i 10/500 mg tablete hidrokodona/acetaminofena. Tablete su također dostupne u omjeru 7,5 mg hidrokodon bitartrata i 650 mg acetaminofena; te 7,5 mg hidrokodon bitartrata i 750 mg acetaminofena. Hidrokodon se u kombinaciji s aspirinom daje u obliku za peroralno doziranje odraslim osobama, općenito 1 - 2 tablete svakih 4 - 6 sati koliko je potrebno za olakšavanje boli. Tabletni oblik sadrži 5 mg hidrokodon bitartrata i 224 mg aspirina s 32 mg kofeina; ili 5 mg hidrokodon bitartrata i 500 mg aspirina. Razmjerno novija formulacija uključuje hidrokodon bitartrat i ibuprofen. Vicoprofen®, komercijalno dostupan u S.A.D. od tvrtke Knoll Laboratories, je tableta koja sadrži 7,5 mg hidrokodon bitartrata i 200 mg ibuprofena. Podrazumijeva se kako predmetni izum obuhvaća sve takove formulacije, uz uključivanje opioidnog antagonista u oslobođivom obliku te ne-oslobođivom obliku.

Oksikodon, kemijski poznat kao 4,5-epoksi-14-hidroksi-3-metoksi-17-metilmorfinan-6-on, opioidni je agonist čije je prvenstveno terapijsko djelovanje analgezija. Drugi terapijski učinci oksikodona uključuju anksiolizu, euforiju i osjećaj opuštenosti. Precizni mehanizam njegova analgetičkog djelovanja nije poznat, ali su identificirani specifični CNS opioidni receptori za endogene spojeve s djelovanjem poput opioida po cijelom mozgu i kralježnoj moždini i igraju ulogu u analgetičkim učincima ovog lijeka.

Oksikodon je komercijalno dostupan u Sjedinjenim Američkim Državama, npr. kao Oxycontin® tvrtke Purdue Pharma L.P. u obliku tableta s kontroliranim oslobođanjem za peroralnu primjenu koje sadrže 10 mg, 20 mg, 40 mg ili 80 mg oksikodona hidroklorida, te kao OxyIR™, također od tvrtke Purdue Pharma L.P., u obliku kapsula s trenutnim oslobođanjem koje sadrži 5 mg oksikodona hidroklorida. Podrazumijevaju se kako predmetni izum obuhvaća sve takove formulacije, uključujući opioidni antagonist u obliku koji sprječava supstancialno oslobođanje.

U poželjnim utjelovljenjima, opioidni antagonist prema predmetnom izumu uključuje naltrekson, nalmefen, cyclazocene, levalorfan te smjese istih. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, opioidni antagonist je nalokson ili naltrekson. U izvjesnim utjelovljenjima, količina opioidnog antagonista, koja je nazočna u obliku koji sprječava supstancialno oslobođanje, može iznositi od oko 10 ng do 275 mg.

Nalokson je opioidni antagonist koji je gotovo u potpunosti bez agonističkih učinaka. Subkutane doze do ukupno 12 mg naloksona ne proizvode nikakve zamjetljive subjektivne učinke, a 24 mg naloksona uzrokuje samo blagu pospanost. Mala doza (0,4 - 0,8 mg) naloksona koji se daje ljudima intramuskularno ili intravenozno sprječava ili hitro preokreće učinke opioidnog agonista nalik morfiju. Objavljeno je kako jedan mg naloksona intravenozno potpuno blokira učinak 25 mg heroina. Učinci naloksona se primjećuju gotovo trenutno nakon intravenozne primjene. Lijek se apsorbira nakon peroralne primjene, ali je objavljeno kako (taj lijek) brzo metabolira u svoj neaktivni oblik u svom prvom prolasku kroz jetru, pa je primjećeno kako ima znatno nižu potentnost nego kada se primjeni parenteralno. Primjećeno je kako se peroralno doziranje s više od 1 g gotovo u cijelosti metabolizira u manje od 24 sata. Također je primjećeno kako je apsorbirano 25 % naloksona koji je primjenjen sublingvalno. Weinberg, et al., Sublingual Absorption of Selected Opioid Analgesics, *Clin Pharmacol Ther.* (1988); 44:335-340.

Drugi opioidni antagonisti, na primjer cyclazocene i naltrekson, koji oba imaju ciklopropilmetilne supstitucije na atomu dušika, zadržavaju veći dio svoje učinkovitosti peroralnom rutom, a trajanje njihovog djelovanja je mnogo veće, približno 24 sata nakon peroralna doze.

Kod liječenja bolesnika koji su prethodno bili ovisni o opioidima, naltrekson se koristi u velikim peroralnim dozama (preko 100 mg) kako bi spriječio euforičke učinke opioidnih agonista. Primjećeno je kako naltrekson snažno preferencijalno blokira djelovanje protiv *mu* u odnosu na *delta* mesta opioidnih receptora. Naltrekson je poznat kao sintetički pripadnik iste vrste oksimorfona bez ikakvih svojstava opioidnog agonista, a struktorno se razlikuje od oksimorfona po zamjeni metilne skupine koja je smještena na atomu dušika oksimorfona s ciklopropilmetilnom skupinom. Hidrokloridna sol naltreksona je topljiva u vodi sve do otprilike 100 mg/cc. Farmakološka i farmakokinetička obilježja naltreksona ocijenjena su u mnogobrojnim kliničkim studijama i studijama na životinjama. Vidi, npr. Gonzalez JP, et al. Naltrexone: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. *Drugs* 1988; 35:192-213, koja je ovdje uključena referencom. Nakon peroralne primjene, naltrekson se brzo apsorbira (unutar 1 sata) i posjeduje peroralnu biodostupnost u rasponu od 5 - 40 %. Vezivanje na proteine naltreksona je otprilike 21 %, a volumen distribucije nakon primjene jednokratne doze je 16,1 L/kg.

Naltrekson je komercijalno dostupan u obliku tableta (Revia®, DuPont) za liječenje ovisnosti o alkoholu i za blokiranje egzogeno primijenjenih opioida. Vidi, npr. Revia (naltrekson hidroklorid tablete). *Physician's Desk Reference* 51st ed., Montvale, NJ. "Medical Economics" 1997; 51:957-959. Doza od 50 mg Revia® blokira i do 24 sata farmakološke učinke 25 mg IV primijenjenog heroina.

Poznato je da kada se na kroničnoj bazi koadministrira s morfijem, heroinom ili drugim opioidima, naltrekson blokira razvoj fizičke ovisnosti o opioidima. Smatra se kako je način kojim naltrekson blokira učinke heroina putem kompetitivnog vezanja na opioidne receptore. Naltrekson se koristi za liječenje ovisnosti o narkoticima tako što potpuno blokira učinke opioida. Utvrđeno je kako je najuspješnija uporaba naltreksona kod ovisnosti o narkoticima na ovisnicima o narkoticima koji imaju dobru prognozu, kao dio sveobuhvatnog programa radne terapije ili programa rehabilitacije koji uključuju bihevioralni nadzor ili druge postupke za bolje prihvatanje. Kod liječenja ovisnosti o narkoticima s naltreksonom, poželjno je da bolesnik bude čist od opioda najmanje 7 - 10 dana. Inicijalna doza naltreksona za takove namjene tipično iznosi oko 25 mg, a ako se ne pokažu nikakvi simptomi prestanka uzimanja droge, doza se može povećati do 50 mg dnevno. Smatra se kako dnevna doza od 50 mg proizvodi primjerenu kliničku blokadu djelovanja parenteralno primijenjenih opioida. Naltrekson se također koristi za liječenje alkoholizma kao dodatno sredstvo uz socijalne i psihoterapijske metode.

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, omjer opioidnog agonista naspram oblika opioidnog antagonista koji sprječava supstancialno oslobođanje u peroralnom obliku za doziranje je takav da je učinak opioidnog agonista barem djelomično blokiran kada se oblik za doziranje žvače, zdrobi ili otopi u otapalu i zagrije, te primjeni peroralno, intranasalno, parenteralno ili sublingvalno. Kako peroralni oblik za doziranje prema predmetnom izumu, kada se primjenjuje točno kako je predvideno, supstancialno ne oslobađa opioidni antagonist, količina takovog antagonista može se mijenjati u širem rasponu nego kada je opioidni antagonist dostupan za oslobođanje u gastrointestinalnom sustavu nakon peroralne primjene. Zbog sigurnosnih razloga, količina antagonista koja se nalazi u obliku koji sprječava supstancialno oslobođanje ne smije biti škodljiva ljudima čak i ako se oslobođi u cijelosti. Omjer konkretnog opioidnog agonista naspram antagonista stručna će osoba odrediti bez nepotrebnog eksperimentiranja.

Peroralni oblik za doziranje prema predmetnom izumu može zatim uključivati, osim opioidnog agonista i agonista koji se može oslobođiti, te agonista koji se ne može oslobođiti, jedan ili više drugih lijekova koji s istima mogu, ali ne moraju djelovati sinergistički. Prema tome, u izvjesnim utjelovljenjima, u oblik za doziranje može biti uključena kombinacija dva opioidna agonista, povrh opioidnog antagonista. Na primjer, oblik za doziranje može uključivati dva opioidna agonista koji imaju različita svojstva, poput poluvijeka, topljivosti, potentnosti, kao i kombinaciju bilo kojih od gore spomenutih svojstava. U sljedećim utjelovljenjima, uključen je jedan ili više opioidnih agonista, kao i dodatni ne-opioidni lijek, povrh opioidnog antagonista. Takvi ne-opioidni lijekovi poželjno trebaju omogućiti dodatnu analgeziju, a uključuju, na primjer, aspirin, acetaminofen; ne-steroidne protu-upalne lijekove ("NSAIDS"), npr. ibuprofen, ketoprofen, itd.; antagoniste receptora N-metil-D-aspartata (NMDA), npr. morfinan, poput dekstrometorfana ili dekstrorfan, ili ketamin; inhibitore ciklooksigenaze-II ("COX-II inhibitori"); i/ili antagoniste receptora glicina.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, predmetni izum omogućuje uporabu niže doze opioidnog analgetika tako što uključuje dodatni ne-opioidni agonist, poput primjerice NSAID ili COX-2 inhibitora. Uporabom manjih količina bilo kojeg ili oba lijeka, smanjuju se popratni učinci koji su povezani s učinkovitim suzbijanjem bola kod ljudi.

Prikladna ne-steroidna protuupalna sredstva uključuju ibuprofen, diklofenak, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oksaprozin, pramoprofen, muproprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, tiaprofensku kiselinu, fluprofen, 4-(4-cikloheksil-3-klorofenil)-4-oksobutirnu kiselinu (eng. *bucloxic acid*), indometacin, sulindak, tolmetin, zomepirak, *tiopinac*, zidometacin, accmetacin, fentiazak, klidanak, *oxpinac*, [N-(2,3-ksilil)-antranilnu kiselinu (eng. *mefenamic acid*), 2-((2,6-diklor-3-metilfenil)amino)

-benzojevu kiselinu (*eng. meclofenamic acid*), 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)-benzojevu kiselinu (*eng. flufenamic acid*), 2-(3-(trifluormetil)anilino)nikotinsku kiselinu (*eng. niflumic acid*), N-(3-kloro-2-metilfenil)antrinilnu kiselinu (*eng. tolfenamic acid*), diflurisal, flufenisal, piroksikam, sudoksikam ili izoksikam i tomu slično. Korisne doze tih lijekova dobro su poznate stručnjacima u predmetnom području.

- 5 Antagonisti receptora N-metil-D-aspartata (NMDA) dobro su poznati u stanju tehnike, a obuhvaćaju, na primjer, morfinan, poput dekstrometorfana ili dekstrorfanina, ketamin, d-metadon ili farmaceutski prihvatljive soli istih. Za potrebe predmetnog izuma, podrazumijeva se kako termin "NMDA antagonist" također obuhvaća lijekove koji blokiraju bitnu međustaničnu posljedicu aktivacije NMDA-receptora, primjerice gangliozone kao što su GM₁ ili GT_{1b}, fenotiazin, kao što su trifluoperazin ili naftalensulfonamid, kao što su N-(6-aminoteksil)-5-kloro-1-naftalensulfonamid. Ti se lijekovi navode kao inhibitori razvoja tolerance na i/ili ovisnosti o lijekovima koji stvaraju ovisnost, npr. narkotički analgetici poput morfija, kodeina, itd., u S.A.D. Patentima Br. 5,321,012 i 5,556,838 (oba za Mayer, *et al.*), i za suzbijanje kronične боли u S.A.D. Pat. Br. 5,502,058 (Mayer, *et al.*), koji su svi uključeni referencom.
- 10 NMDA antagonist može biti uključen sam, ili u kombinaciji s lokalnim anestetikom poput lidokaina, kako je opisano u spomenutim patentima Maycr, *et al.*

15 Suzbijanje kronične боли uporabom antagonista receptora glicina i identifikacija takovih lijekova opisana je u S.A.D. Pat. Br. 5,514,680 (Weber, *et al.*), koji je ovdje uključen referencom.

- 20 COX-2 inhibitori se navode u stanju tehnike, a poznate su mnoge kemijske strukture koje proizvode inhibiciju ciklooksigenaze-2. COX-2 inhibitori su opisani, na primjer, u S.A.D. Patentima Br. 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,474,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944 i 5,130,311, koji su svi ovdje uključeni referencom. Izvjesni poželjni COX-2 inhibitori uključuju celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, 6-metoksi-2-naftiloctenu kiselinu (6-MNA), MK-966 (također poznat kao Vioxx), nabumeton (predlijek za 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 ili kombinacije istih. Razine doziranja za COX-2 inhibitore reda veličine od oko 0,005 mg do otprilike 140 mg po kilogramu tjelesne težine po danu terapijski su učinkovite u kombinaciji s opioidnim analgetikom. Alternativno, primjenjuje se oko 0,25 mg do otprilike 7 g po bolesniku na dan COX-2 inhibitora u kombinaciji s opioidnim analgetikom.

- 30 U sljedećim utjelovljenjima, može biti uključen ne-opiodni lijek koji omogućuje neki drugi poželjni učinak koji nije analgezija, npr. sredstvo protiv kašla, sredstvo za iskašljavanje, dekongestant, antihistaminski lijekovi, lokalni anestetici i tomu slično.

35 PRIPRAVA OPIOIDNOG ANTAGONISTA U OBLIKU KOJI SPRJEČAVA OSLOBADANJE ILI U OBLIKU KOJI POTPUNO SPRJEČAVA OSLOBADANJE

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, opioidni antagonist u obliku koji sprječava supstancialno oslobođenje može se pripraviti kombiniranjem antagonista s jednim ili više farmaceutski prihvatljivih hidrofobnih tvari. Na primjer, čestice opioidnog antagonista mogu biti obložene s premazom koji supstancialno sprječava oslobođenje antagonista, koji premaz sadrži hidrofobnu(e) tvar(i). Sljedeći primjer bio bi opioidni antagonist koji je raspršen u matrici koja sprječava supstancialno oslobođenje tog antagonista, a ta matrica sadrži hidrofobnu(e) tvar(i). U izvjesnim utjelovljenjima, farmaceutski prihvatljiva hidrofobna tvar uključuje celulozni polimer koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju etilceluloza, acetat celuloza, propionat celuloza (niže, srednje ili više molekularne težine), acetat propionat celuloza, acetat butirat celuloza, acetat ftalat celuloza i triacetat celuloza. Primjer etilceluloze je ona kod koje udio etoksi iznosi od 44 do 55 %. Etilceluloza se može rabiti u obliku alkoholne otopine. U izvjesnim drugim utjelovljenjima, hidrofobna tvar uključuje polilaktičnu kiselinu, poliglikolnu kiselinu ili ko-polimer polilaktične i poliglikolne kiseline.

- 50 U izvjesnim utjelovljenjima, hidrofobna tvar može sadržavati celulozni polimer koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju celuloza eter, celuloza ester, celuloza ester eter i celuloza. Celulozni polimeri imaju stupanj supstitucije (*degree of substitution*, D.S.), na jedinici anhidroglukoze, koji je veći od nule sve do uključivo 3. Pod stupnjem supstitucije se podrazumijeva prosječan broj hidroksilnih skupina naznačenih na anhidroglukoza jedinici koja čini celulozni polimer i koje se zamjenjuju supstitucijskom skupinom. Reprezentativne tvari uključuju polimer koji je odabran iz skupine koju sačinjavaju celuloza acilat, celuloza diacilat, celuloza triacilat, acetat celuloza, diacetat celuloza, triacetat celuloza, mono, di i triceluloza alkanilati, mono, di i triceluloza aroilati, te mono, di i triceluloza alkenilati. Primjerični polimeri uključuju acetat celulozu koji ima D.S. i udio acetila do 21%; acetat celulozu koji ima udio acetila od 32 do 39,8 %; acetat celulozu koji ima D.S. od 1 do 2 i udio acetila od 21 do 35%; acetat celulozu koji ima D.S. od 2 do 3 i udio acetila od 35 do 44,8 %.

60

Još specifičnije, celulozni polimeri uključuju sljedeće: propionat celuloza, koji ima D.S. od 1,8 i udio propila od 39,2 do 45, a udio hidroksila iznosi 2,8 do 5,4 %; acetat butirat celuloza, koji ima D.S. od 1,8, udio acetila od 13 do 15 % i udio butirila od 34 do 39%; acetat butirat celuloza, koji ima udio acetila od 2 do 29 %, udio butirila od 17 do 53 % i udio hidroksila od 0,5 do 4,7 %; triacilat celuloza, koji ima D.S. od 2,9 do 3, poput triacetat celuloze, trivalerat celuloze, trilaurat celuloze, tripalmitat celuloze, trisukcinat celuloze i trioktanoat celuloze; diacilati celuloze, koji imaju D.S. od 2,2 do 2,6, poput disukcinata celuloze, dipalmitat celuloze, dioktanoat celuloze, dipentanoat celuloze, te koesteri celuloze, kao što su acetat butirat celuloza, acetat oktanoat butirat celuloza i acetat propionat celuloza.

Dodatni polimeri celuloze koji su korisni za pripravu opioidnih antagonista u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje uključuju sljedeće: acetaldehid dimetil acetat celuloza, acetat etilkarbamat celuloza, acetat metilkarbamat celuloza i acetat dimetilaminoceluloza acetat celuloza.

Akrilni polimer koji je koristan za pripravu opioidnog antagonista u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje uključuje, ali se ne ograničava na, akrilne smole koje sadrže kopolimere sintetizirane iz estera akrilne i metakrilne kiseline (tj. kopolimer nižeg alkil estera akrilne kiseline i nižeg alkil estera metakrilne kiseline) koji sadrže oko 0,02 do 0,03 mola tri (niži alkil) amonijevc skupine po molu upotrijebljениh akrilnih i metakrilnih monomera. Primjer prikladne akrilne smole je polimer koji proizvodi tvrtka Rohm Pharma GmbH, a prodaje se pod robnim žigom Eudragit® RS. Poželjan je Eudragit RS30D. Eudragit® RS je u vodi netoplivi kopolimer etil akrilata (EA), metil metakrilata (MM) i trimetilamonijmetil metakrilat klorida (TAM) kod kojeg je molarni omjer TAM prema drugim komponentama (EA i MM) 1:40. Akrilne smole poput Eudragit® RS mogu se koristiti u obliku vodene suspenzije.

U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, akrilni polimer može biti odabran iz skupine koju sačinjavaju kopolimeri akrilne kiseline i metakrilne kiseline, kopolimeri metil metakrilata, etoksietil metakrilati, cijanoetil metakrilat, poli(akrilna kiselina), poli(metakrilna kiselina), kopolimer alkilamida metakrilne kiseline, poli(metil metakrilat), polimetakrilat, kopolimer poli(metil metakrilat), poliakrilamid, kopolimer aminoalkil metakrilata, poli(metakrilna kiselina anhidrid) te kopolimeri glicidil metakrilata.

Kada opioidni antagonist u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje sadrži čestice opioidnog antagonista obložene s premazom koji sprječava supstancialno oslobađanje antagonista, i kada se polimer celuloze ili akrilni polimer koristi za pripravu tvari za oblaganje, s polimerom se također mogu pomiješati prikladni plastifikatori, tj. acetil trietil citrat i/ili acetil tributil citrat. Premaz također može sadržavati aditive kao što su sredstva za bojenje, milovka i/ili magnezijev stearat, koji su dobro poznati u području tehnike oblaganja.

Pripravak za oblaganje može se nanijeti na čestice opioidnog antagonista raspršivanjem (pripravka za oblaganje) na čestice uporabom bilo koje prikladne naprave za raspršivanje poznate u predmetnom području. Na primjer, može se koristiti Wuster sustav s fluidiziranim slojem kod kojeg zračni mlaz, koji se ubacuje odozdo, fluidizira obloženu tvar i izvodi sušenje za vrijeme dok se netoplivi polimerni premaz nanosi raspršivanjem. Debljina premaza ovisiti će o svojstvima konkrtnog pripravka za oblaganje koji se tom prilikom koristi. Međutim, stručnjak u predmetnom području rutinskim će eksperimentiranjem bez problema odrediti optimalnu debljinu konkretnog premaza koja je potrebna za konkretni oblik za doziranje prema predmetnom izumu.

Farmaceutski prihvatljive hidrofobne tvari koje su korisne za pripravu opioidnog antagonista u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje uključuju biorastvorivi polimer koji sadrži poli(laktičnu/glikolnu kiselinu) ("PLGA"), polilaktid, poliglikolid, polianhidrid, poliortoester, polikaprolaktone, polifosfazene, polisaharide, proteinske polimere, poliestere, polidioksanon, poliglukonat, kopolimere polilaktična-kiselina-polietilen oksid, poli(hidroksibutirat), polifosfoester ili smjese ili mješavine bilo kojih gore spomenutih tvari.

U izvjesnim utjelovljenjima, biorazgradivi polimer sadrži poli(laktičnu/glikolnu kiselinu), kopolimer mliječne i glikolne kiseline, koji ima molekularnu težinu od oko 2,000 do otprilike 500,000 daltona. Omjer mliječne kiseline naspram glikolne kiseline je od oko 100:0 do otprilike 25:75, a poželjan je omjer mliječne kiseline naspram glikolne kiseline od 65:35.

Poli(laktična/glikolna kiselina) se može pripraviti postupkom koji je opisan u S.A.D. Patentu Br. 4,293,539 (Ludwig *et al.*), opis kojeg je ovdje u cijelosti uključen referencom. Ukratko, Ludwig pripravlja kopolimer kondenziranjem mliječne kiseline i glikolne kiseline u nazočnosti lako uklonjivog katalizatora polimerizacije (npr. smola jake kiseline za razmjenu iona, poput Dowex HCR-W2-H). Količina katalizatora nije kritična za polimerizaciju, ali tipično iznosi od oko 0,01 do otprilike 20 dijelova po težini u odnosu na cijelokupnu težinu kombinirane mliječne kiseline i glikolne kiseline. Reakcija polimerizacije može se izvoditi bez otapala na temperaturi od oko 100°C do otprilike 250°C tijekom oko 48 do otprilike 96 sati, poželjno pod sniženim tlakom kako bi se olakšalo uklanjanje vode i nus-prodakta. Poli(laktična/glikolna kiselina) se potom odvaja filtriranjem rastaljene reakcijske smjesci u organskom otapalu, poput diklorometana ili acetona, i potom filtrira kako bi se uklonio katalizator.

Jednom kada je opioidni antagonist u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje pripravljen, isti se može kombinirati s opioidnim agonistom i antagonistom koji se može oslobađati, zajedno s uobičajenim ekscipijensima koji su poznati u stanju tehnike, za pripravu peroralnog oblika za doziranje prema predmetnom izumu.

5 U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, peroralni oblik za doziranje je kapsula ili tableta. Kada se formulira kao tableta, agensi se mogu kombinirati s jednim ili više inertnih, ne-toksičnih farmaceutskih ekscipijensa koji su prikladni za proizvodnju tableta. Takovi ekscipijensi uključuju, na primjer, inertni razrjeđivač poput laktoze; sredstva za granulaciju i raspršivanje, poput kukuruznog škroba; sredstva za vezivanje, poput škroba te sredstva za podmazivanje, poput magnezijevog stearata.

10 Peroralni oblik za doziranje prema predmetnom izumu može se formulirati tako da se postigne trenutno oslobađanje opioidnog agonista koji je u istom sadržan. U drugim utjelovljenjima predmetnog izuma, međutim, peroralni oblik za doziranje omogućuje produljeno odobravanje opioidnog agonista.

15 15 U izvjesnim utjelovljenjima, peroralni oblici za doziranje koji omogućuju produljeno odobravanje opioidnog agonista i/ili antagonista koji se oslobođa mogu se pripraviti miješanjem opioidnog antagonista u obliku koji sprječava supstancialno oslobađanje s agonistom i oslobođivim antagonistom i poželjnim farmaceutskim ekscipijensima u obliku tableta, i potom se takova tableta može obložiti premazom za tablete za produljeno oslobađanje.

20 20 U izvjesnim utjelovljenjima predmetnog izuma, tablete s produljenim oslobađanjem opioidnog agonista mogu biti pripravljene miješanjem oblika koji sprječava supstancialno oslobađanje opioidnog antagonista s oslobođivim opioidnim antagonistom i agonistom u matrici, čime se dobivaju tablete sa svojstvima produljenog oslobađanja.

25 25 Slijedi podrobni opis za pripravu peroralnih oblika za doziranje s produljenim oslobađanjem sukladno predmetnom izumu.

PRIPRAVA OBLIKA ZA DOZIRANJE ZA KONTROLIRANO OSLOBAĐANJE KOJI SADRŽE OPIOIDNI AGONIST I OBLIK OPIOIDNOG ANTAGONISTA KOJI SPRJEČAVA SUPSTANCIALNO OSLOBAĐANJE

30 30 Kombinacija opioidnog agonista i supstancialno ne-oslobodivog oblika opioidnog antagonista može se formulirati kao formulacija s kontroliranim ili produljenim oslobađanjem u bilo kojem prikladnom obliku tableta, obloženih tableta ili formulacija s multipartikulatima koje su poznate stručnjacima u predmetnom području. Oblik za doziranje s produljenim oslobađanjem može po izboru uključivati nosač za produljeno oslobađanje koji je uključen u matricu zajedno s opioidnim agonistom i ne-dostupnim oblikom opioidnog antagonista, ili se može nanijeti kao premaz za produljeno oslobađanje.

40 40 U utjelovljenjima kod kojih opioidni agonist sadržava hidrokodon, peroralni oblici za doziranje s produljenim oslobađanjem mogu uključivati analgetičke doze od oko 8 mg do otprilike 50 mg hidrokodona po jedinici doziranja. Kod peroralnih oblika za doziranje s produljenim oslobađanjem kod kojih je hidromorfon terapijski aktivni opioid, isti je uključen u količini od oko 2 mg do otprilike 64 mg hidromorfon hidroklorida. U sljedećem utjelovljenju, opioidni agonist sadržava morfij, a peroralni oblici za doziranje s produljenim oslobađanjem prema predmetnom izumu uključuju od oko 2,5 mg do otprilike 800 mg morfija, po težini. U sljedećem utjelovljenju, opioidni agonist sadržava oksikodon, a peroralni oblici za doziranje s produljenim oslobađanjem uključuju od oko 2,5 mg do otprilike 800 mg oksikodona. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, peroralni oblici za doziranje s produljenim oslobađanjem uključuju od oko 20 mg do otprilike 30 mg oksikodona. Pripravci oksikodona s kontroliranim oslobađanjem poznati su u stanju tehnike. Sljedeći dokumenti opisuju različite pripravke oksikodona s kontroliranim oslobađanjem koji su prikladni za uporabu u predmetnom izumu, kao i postupke za njihovu proizvodnju: S.A.D. Patenti Br. 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042 i 5,656,295. Opioidni agonist može sadržavati tramadol, a peroralni oblici za doziranje s produljenim oslobađanjem mogu uključivati od oko 25 mg do 800 mg tramadola po jedinici doziranja. Oblik za doziranje može sadržavati više od jednog opioidnog agonista radi postizanja u osnovi jednakovrijednog terapijskog učinka. Alternativno, oblik za doziranje može sadržavati molarne ekvivalentne količine drugih soli opioidnih agonista koji su korisni u predmetnom izumu.

55 55 U jednom poželjnom utjelovljenju predmetnog izuma, oblik za doziranje s produljenim oslobađanjem sadržava takove čestice koje sadrže opioidni agonist, pri čemu čestice imaju promjer od oko 0,1 mm do otprilike 2,5 mm, poželjno od oko 0,5 mm do otprilike 2 mm.

60 60 Čestice opioidnog agonista poželjno su obložene tankim slojem tvari koja dopušta oslobađanje opioidnog agonista postojanom brzinom u vodenoj sredini. Tankoslojni premaz je odabran tako da se postigne, u kombinaciji s drugim navedenim svojstvima, poželjna *in vitro* brzina oslobađanja. Pripravci premaza za produljeno oslobađanje prema

predmetnom izumu trebaju proizvesti kruti, neprekinuti film koji je gladak i lijepog izgleda, koji podnosi pigmente i druge dodatke premazu, koji je netoksičan, inertan i ne smije se lijeptiti.

Oblici za doziranje koje sadrže opioidni agonist i opioidni antagonist koji se u osnovi ne može oslobođiti po izboru može biti obložen s jednom ili više tvari koje su prikladne za regulaciju oslobođanja opioidnog agonista ili za zaštitu predmetne formulacije. U jednom utjelovljenju, omogućeni su premazi koji dopuštaju bilo pH-ovisno bilo pH-neovisno oslobođanje, npr. kada su izloženi gastrointestinaloj tekućini. pH-ovisni premaz služi za oslobođanje opioida u poželjnim područjima gastro-intestinalnog (GI) trakta, npr. želucu ili tankom crijevu, tako da se dobije profil apsorbiranja koji je sposoban bolesniku omogućiti trajanje analgezije od najmanje oko osam sati, a poželjno oko dvanaest sati sve do otprilike dvadeset i četiri sata. Kada je potreban pH-neovisan premaz, koncipira se takav premaz koji postiže optimalno oslobođanje opioida bez obzira na pH promjene fluida u kojem se nalazi, npr. GI trakta. Također je moguće formulirati pripravke koji oslobođaju jedan dio doze u u određenom poželjnem području GI trakta, npr. u želucu, a ostatak doze oslobođaju u drugom području GI trakta, npr. u tankom crijevu.

Pripravci prema predmetnom izumu koji koriste pH-ovisne premaze za izradu formulacija također mogu postići ponovljeni učinak tako da se nezaštićeni lik nanesu prkko enteričnog premaza i oslobođi se u želucu, dok se ostatak, budući da je zaštićen enteričnim premazom, oslobođa u donjem dijelu gastrointestinalnog trakta. pH-ovisni premazi koji se mogu koristiti sukladno predmetnom izumu uključuju šelak, celuloza acetat ftalat (CAP), polivinil acetat ftalat (PVAP), hidroksipropilmetylceluloza ftalat i kopolimere estera metakrilne kiseline, zein i tomu slično.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, supstrat (npr. središnji dio tablete, čestica matrica) koji sadrži opioidni analgetik (sa ili bez COX-2 inhibitora) je obložen s hidrofobnom tvaru koja je odabrana od sljedećeg: (i) alkilceluloza; (ii) akrilni polimer; (iii) smjesa istih. Premaz se može nanijeti u obliku organske ili vodene otopine ili disperzije. Premaz se može nanijeti radi povećanja težine od oko 2 do otprilike 25 % supstrata kako bi se postigao poželjni profil produljenog oslobođanja. Premazi koji su izvedeni iz vodenih disperzija podrobno su opisani, npr. u S.A.D. Patentima Br. 5,273,760 i 5,286,493, koji su dodijeljeni vlasniku predmetnog izuma i ovdje su uključeni referencom.

Drugi primjeri pripravaka s produljenim oslobođanjem i premaza koji se mogu koristiti sukladno predmetnom izumu uključuju S.A.D. Patente Br. 5,324,351; 5,356,467 i 5,472,712 ovog vlasnika, koji su ovdje uključeni referencom u cijelosti.

POLIMERI ALKILCELULOZE

Celulozne tvari i polimeri, uključujući alkilceluloze, omogućuju hidrofobne tvari koje su vrlo prikladne za oblaganje zrnca sukladno predmetnom izumu. Samo za ilustraciju, jedan poželjni alkilcelulozni polimer je etilceluloza, iako će stručna osoba znati da se mogu rabiti drugi polimeri celuloze i/ili alkilceluloze, sami ili u bilo kojoj kombinaciji, kao čitav ili pak dio hidrofobnog premaza prema predmetnom izumu.

Primjer komercijalno dostupne vodene disperzije etilceluloze je Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat® se pripravlja otapanjem etilceluloze u organskom otapalu koji se ne miješa s vodom i potom emulzifikacijom iste u vodi u naznočnosti surfaktanta i stabilizatora. Nakon homogenizacije radi dobivanja submikronskih kapljica, organsko otapalo se ispari pod vakuumom tako da se dobije pseudolateks. Plastifikator se ne uključuje u pseudolateks tijekom faze proizvodnje. Prema tome, prije uporabe istog kao premaza, potrebno je temeljito izmiješati Aquacoat® s prikladnim plastifikatorom.

Sljedeća komercijalno dostupna vodena disperzija etilceluloze je Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Taj se proizvod pripravlja uključivanjem plastifikatora u disperziju tijekom proizvodnog procesa. Vruća se taljevina polimera, plastifikatora (dibutil sebakat) i stabilizatora (oleinska kiselina) pripravi kao homogena smjesa, koja se potom razrijedi s alkalnom otopinom, čime se dobiva vodena disperzija koja se može nanositi izravno na supstrate.

AKRILNI POLIMERI

U drugim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, hidrofobna tvar koja sadrži premaz za kontrolirano oslobođanje farmaceutski je prihvataljiv akrilni polimer, i uključuje, ali se ne ograničava na, sljedeće: kopolimeri akrilne kiseline i metakrilne kiseline, kopolimeri metil metakrilata, etoksietil metakrilati, cijanoetil metakrilat, poli(akrilna kiselina), poli(metakrilna kiselina), kopolimer metakrilna kiselina alkilamid, poli(metil metakrilat), polimetakrilat, kopolimer poli(metil metakrilat), poliakrilamid, kopolimer aminoalkil metakrilata, poli(metakrilna kiselina anhidrid) i kopolimeri glicidil metakrilata.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, akrilni polimer se sastoji od jednog ili više kopolimera amonijevog metakrilata. Kopolimeri amonijevog metakrilata dobro su poznati u stanju tehnike, te su opisani u NF XVII kao potpuno polimerizirani kopolimeri estera akrilne kiseline i metakrilne kiseline s niskim udjelom kvarternih amonijevih skupina.

- 5 Kako bi se dobio poželjni profil otapanja, možda će biti potrebno uključiti dva ili više kopolimera amonijevog metakrilata koji imaju različita fizička svojstva, poput različitih molarnih omjera kvarternih amonijevih skupina naspram neutralnih (met)akrilnih estera.

Izvjesni su polimeri tipa ester metakrilne kiseline korisni za pripravu pH-ovisnih premaza koji se mogu koristiti 10 sukladno predmetnom izumu. Na primjer, postoji obitelj kopolimera koji su sintetizirani iz dietilaminoetil metakrilata i drugih neutralnih metakrilnih estera, koji su također poznati kao kopolimer metakrilne kiseline ili polimerni metakrilati, komercijalno dostupni kao Eudragit® od tvrtke Rohm Tech, Inc. Postoji više različitih tipova Eudragit®-a. Na primjer, Eudragit® E je primjer kopolimera metakrilne kiseline koji bubri i rastapa se u kiselim sredinama. Eudragit® L je kopolimer metakrilne kiseline koji ne bubri na oko pH < 5.7 i topljav je na oko pH > 6. Eudragit® S ne bubri na oko pH 15 < 6.5 i topljav je na oko pH > 7. Eudragit® RL i Eudragit® RS bubre u vodi, a količina vode koju ti polimeri apsorbiraju jc pH-ovisna, dočim su oblici za doziranje obloženi s Eudragit-o RL i RS pH-ncovisni.

U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, akrilni premaz sadržava smjesu dvije vrste laka iz akrilne smole komercijalno 20 dostupne od tvrtke Rohm Pharma pod trgovачkim imenima Eudragit® RL30D, odnosno Eudragit® RS30D. Eudragit® RL30D i Eudragit® RS30D su kopolimeri akrilnih i metakrilnih estera s niskim udjelom kvarternih amonijevih skupina, a molarni omjer amonijevih skupina naspram preostalih neutralnih (met)akrilnih estera iznosi 1:20 kod Eudragit®-a RL30D i 1:40 kod Eudragit®-a RS30D. Prosječna molekularna težina je oko 150,000. Kodne oznake RL (visoka propusnost) i RS (niska propusnost) odnose se na svojstva propusnosti tih sredstava. Smjese Eudragit®-a RL/RS su netopljive u vodi i probavnim tekućinama. Međutim, premazi dobiveni iz istih imaju svojstva bubrenja i propusnosti u 25 vodenim otopinama i probavnim tekućinama.

Disperzije Eudragit®-a RL/RS prema predmetnom izumu mogu se međusobno miješati u bilo kojem željenom omjeru kako bi se na kraju dobila formulacija s produljenim oslobođanjem koja posjeduje poželjni profil otapanje. Poželjni 30 pripravci s produljenim oslobođanjem mogu se dobiti, primjerice, iz premaza za zadržavanje koji je dobiven iz 100 % Eudragit®-a RL, 50 % Eudragit®-a RL i 50 % Eudragit®-a RS, te 10 % Eudragit® RL:Eudragit® 90 % RS. Naravno, stručnjak u predmetnom području će znati da se mogu rabiti i drugi akrilni polimeri, poput, primjerice Eudragit®-a L.

PLASTIFIKATORI

35 U utjelovljenjima predmetnog izuma kod kojih premaz sadržava vodenu disperziju hidrofobne tvari, uključivanje učinkovite količine plastifikatora u vodenu disperziju hidrofobne tvari dodatno će poboljšati fizička svojstva premaza za produljeno oslobođanje. Na primjer, budući da etilceluloza ima relativno visoku temperaturu prijelaza u staklo i ne tvori flksibilne filmove pod normalnim uvjetima oblaganja, poželjno je uključiti plastifikator u citočlulozni premaz koji sadrži premaz za produljeno oslobođanje prije uporabe istog kao tvari za oblaganje. Općenito, količina plastifikatora 40 koja je uključena u otopinu za oblaganje temelji se na koncentraciji tvari za tvorbu filma (*film-former*), npr. najčešće od oko 1 do otprilike 50 posto po težini tvari za tvorbu filma. Međutim, koncentracija plastifikatora može se točno odrediti samo nakon pomnog eksperimentiranja s konkretnim otopinama za oblaganje i postupka nanošenja.

Primjeri prikladnih plastifikatora za etilcelulozu uključuju u vodi netopljive plastifikatore poput dibutil sebakata, dietil 45 ftalata, trietyl citrata, tributil citrata i triacetina, iako je moguća uporaba i drugih u vodi netopljivih plastifikatora (poput acetilatiranih monoglicerida, ftalat estera, ricinusovog ulja, itd.). Triethyl citrat je posebice poželjan plastifikator za vodene disperzije etil celuloze prema predmetnom izumu.

Primjeri prikladnih plastifikatora za akrilne polimere prema predmetnom izumu uključuju, ali se ne ograničavaju na, estere limunske kiseline, poput triethyl citrata NF XVI, tributyl citrata, dibutyl ftalata, i moguće 1,2-propilen glikola. Drugi 50 plastifikatori koji su se pokazali prikladni u poboljšavanju elastičnosti filmova koji se dobivaju iz akrilnih filmova, poput Eudragit® RL/RS lak otopina, uključuju polietilen glikole, propilen glikol, dietil ftalat, ricinusovo ulje i triacetin. Triethyl citrat je posebice poželjan plastifikator za vodene disperzije etil celuloze prema predmetnom izumu.

55 Takoder je primjećeno kako dodavanje manje količine milovke smanjuje sklonost vodene disperzije lijepljenju tijekom obrade, a djeluje i kao sredstvo za uglačavanje.

POSTUPCI ZA PRIPRAVU OBLOŽENIH ZRNCA

- Kada se za oblaganje inertnih farmaceutskih zrnaca rabi hidrofobna tvar za oblaganje s kontroliranim oslobađanjem, poput *nu pariel* 18/20 zrnca, koji su već obloženi s opioidnim agonistom, mnoštvo dobivenih krutih zrnaca s kontroliranim oslobođanjem može se potom staviti u kapsulu od želatina, s opioidnim antagonistom u obliku koji sprječava supstancialno oslobođanje. Takav oblik za doziranje omogućuje učinkovitu dozu opioidnog agonista s kontroliranim oslobođanjem nakon gutanja i stupanja u kontakt s okolnim tekućinama, npr. želučanim sokovima ili medijima za otapanje.
- 10 Pripravci prema predmetnom izumu u obliku zrnca s kontroliranim oslobođanjem polagano oslobođaju opioidni agonist, npr. nakon gutanja i stupanja u kontakt sa želučanim tekućinama, a zatim sa crijevnim tekućinama. Profil kontroliranog oslobođanja pripravaka prema predmetnom izumu može se mijenjati, na primjer, variranjem količine pokrovnog premaza s hidrofobnom tvari, promjenom načina na koji se plastifikator dodaje u hidrofobnu tvar, variranjem količine plastifikatora u odnosu na hidrofobnu tvar, uključivanjem dodatnih sastojaka ili ekscipijensa, promjenom postupka proizvodnje itd. Profil rastapanja konačnog proizvoda također se može promijeniti, na primjer, povećavanjem ili smanjivanjem debljine premaza za odgadanje.
- 20 Sferoidi ili zrnca koji su premazani s opioidnim agonistom mogu se pripraviti, npr. rastapanjem lijeka u vodi i potom raspršivanjem otopine na supstrat, na primjer, *nu pariel* 18/20 zrnca, uporabom Wuster umetka. Također se prije oblaganja zrnaca po izboru mogu dodati i dodatni sastojci kako bi se pomoglo vezanje opioida na zrnca i/ili boje u otopinu, itd. Na primjer, proizvod koji uključuje hidroksipropilmetylcelulozu, itd., sa ili bez sredstva za bojanje (npr. *Opadry*[®], komercijalno dostupan od tvrtke Colorcon, Inc.) može se dodati u otopinu te se otopina izmiješa (npr. oko 1 sat) prije nanošenja istog na površinu zrnaca. Dobiveni obloženi supstrat, u ovom konkretnom primjeru zrnca, mogu se po izboru premazati sa sredstvom za razdvajanje (*barrier agent*), radi razdvajanja terapijski aktivnog sredstva od hidrofobnog premaza s kontroliranim oslobođanjem. Primjer prikladnog sredstva za razdvajanje je onaj koji sadrži hidroksipropilmetylcelulozu. Međutim, može se rabiti bilo koja tvar za tvorbu filma poznata u stanju tehnike. Poželjno je da sredstvo za razdvajanje ne utječe na brzinu rastapanja konačnog proizvoda.
- 30 Zrnca se potom mogu potpuno premazati s vodenom disperzijom hidrofobne tvari. Vodena disperzija hidrofobne tvari poželjno dodatno uključuje učinkovitu količinu plastifikatora, npr. trietil citrat. Mogu se rabiti i preformulirane vodene disperzije etilceluloze, poput Aquacoat[®]-a ili Surelease[®]-a. Ako se rabi Surelease[®], nije potrebno odvojeno dodavati plastifikator. Alternativno, mogu se koristiti pre-formulirane vodene disperzije akrilnih polimera, poput Eudragit[®]-a.
- 35 Otopine za premazivanje prema predmetnom izumu poželjno sadrže, osim tvari za tvorbu filma, plastifikatora i sustava otapala (tj. vode), sredstvo za bojanje za postizanje prikladnog izgleda i razlikovanja proizvoda. Bojilo se može dodati u otopinu terapijski aktivnog sredstva umjesto vodene disperzije hidrofobne tvari ili zajedno s njom. Na primjer, bojilo se može dodati u Aquacoat[®] uporabom disperzija za boju na temelju alkohola ili propilen glikola, mljevenih aluminijskih anilinskih boja (*aluminum lakes*) i sredstava za dobivanje neprozirnosti, poput titanijcova oksida, dodavanjem bojila miješanjem u otopine koje su topljive u vodi, a potom uporabom miješanja pri niskoj brzini na plastificirani Aquacoat[®]. Alternativno, može se koristiti bilo koji prikladni postupak bojanja pripravaka prema predmetnom izumu. Prikladni sastojci za bojanje formulacija kada se rabi vodena disperzija akrilnog polimera uključuju titanijev dioksid i pigmente boje, poput pigmenata željeznog oksida. Uključivanje pigmenata, može, međutim, pojačati učinak zadržavanja koji vrši premaz.
- 45 Plastificirana hidrofobna tvar može se nanijeti na supstrat koji sadrži terapijski aktivno sredstvo raspršivanjem uporabom bilo koje prikladne opreme za raspršivanje poznate u stanju tehnike. U poželjnem se postupku rabi Wuster sustav s fluidiziranim slojem kod kojeg zračni mlaz, koji se ubacuje odozdo, fluidizira jezgru i suši za vrijeme dok se premaz od polimera akrila nanosi raspršivanjem. Poželjno je nanošenje dosta količine hidrofobne tvari za postizanje prethodno određenog kontroliranog oslobođanja spomenutog terapijski aktivnog sredstva kada se obloženi supstrat izloži vodenim otopinama, npr. želučana tekućina, a u obzir se moraju uzeti fizikalna svojstva terapijski aktivnog sredstva, način uključivanja plastifikatora, itd. Nakon oblaganja s hidrofobnom tvari, po izboru se na zrnca može nanijeti dodatni pokrov sredstva za tvorbu filma, kao što je Opadry[®]. Taj se premaz nanosi, ako uopće, kako bi se značajnije smanjilo nakupljanje zrnca.
- 55 Na oslobođanje terapijski aktivnog sredstva iz formulacije za kontrolirano oslobođanje prema predmetnom izumu može se dodatno utjecati, tj. prilagoditi do poželjne brzine, dodavanjem jednog ili više sredstava za modifikaciju oslobođanja, ili uključivanjem jednog ili više prolaza kroz premaz. Omjer hidrofobne tvari naspram tvari topljive u vodi određen je, pored drugih čimbenika, želenom brzinom oslobođanja i svojstvima oslobođanja odabranih tvari.

Sredstva za modifikaciju oslobođanja, koja djeluju kao sredstva za tvorbu pora, mogu biti organska ili neorganska, te uključuju tvari koje se mogu rastopiti, ekstrahirati ili izlužiti iz premaza u predviđenom okolišu uporabe. Sredstva za tvorbu pora mogu sadržavati jednu ili više hidrofilnih tvari poput hidroksipropilmethylceluloze.

- 5 Premazi za produljeno oslobođanje prema predmetnom izumu također mogu uključivati sredstva za poticanje erozije, poput primjerice škroba i gume.

Premazi za produljeno oslobođanje prema predmetnom izumu također mogu uključivati tvari koje su korisne za tvorbu mikroporozne ljske u predviđenom uporabnom okolišu, poput polikarbonata koji se sastoje od linearnih poliestera karbonske kiseline kod kojih se ugljične skupine opetovano pojavljuju u polimernom lancu.

10 Sredstvo za modifikaciju oslobođanja također može sadržavati polu-propusni polimer.

15 U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima, sredstvo za modifikaciju oslobođanja je odabранo iz hidroksipropilmethylceluloze, laktoze, metalnih stearata i smjese bilo kojih od prethodno spomenutih tvari.

20 Premazi za produljeno oslobođanje prema predmetnom izumu također mogu uključivati izlaze koji sadrže barem jedan prolaz, otvor ili tomu slično. Prolazi se mogu tvoriti postupcima poput onih koji su opisani u S.A.D. Patentima Br. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064 i 4,088,864 (svi su ovdje uključeni referencom). Prolaz može imati bilo koji oblik, primjerice okrugli, trokutasti, kvadratni, eliptični, nepravilni itd.

MATRIČNE FORMULACIJE

25 U drugim utjelovljenjima prema predmetnom izumu, formulacija za kontrolirano oslobođanje postiže se matricom koja ima premaz za kontrolirano oslobođanje kako je gore opisano. Predmetni izum također uključuje tablete s produljenim oslobođanjem koje sadrže opioidni agonist i čestice opioidnog antagonist-a obložene premazom koji sprječava supstancialno oslobođanje antagonist-a, pri čemu su agonist i antagonist raspršeni u matrici za kontrolirano oslobođanje koja omogućuje *in vitro* brzine otapanja opioidnog agonista unutar poželjnih raspona i koji oslobođa opioidni agonist na način koji je pH-ovisan ili pH-neovisan. Tvari koje su prikladne za uključivanje u maticu s kontroliranim oslobođanjem ovisit će o postupku koji se rabi za tvorbu matrice.

Na primjer, matrica, osim opioidnog agonista i supstancialno ne-oslobodivog oblika obloženog opioidnog antagonist-a, može sadržavati sljedeće:

35 Hidrofilne i/ili hidrofobne tvari, poput primjerice guma, celuloznih etera, akrilnih smola, tvari izvedenih iz proteina; ta lista nema namjeru biti isključiva, pa se može rabiti bilo koja farmaceutski prihvatljiva hidrofobna tvar ili hidrofilna tvar koja je sposobna proizvesti kontrolirano oslobođanje opioida sukladno predmetnom izumu.

40 Probavljni ugljikovodici dugih lanaca (C_8-C_{50} , posebice $C_{12}-C_{40}$), supstituirani ili nesupstituirani, poput masnih kiselina, masnih alkohola, gliceril estera masnih kiselina, mineralnih i biljnih ulja i voskova i stearil alkohol; te polialkilski glikoli.

45 Među rečenim polimerima, poželjni su akrilni polimeri, posebice Eudragit® RSPO - celulozni eteri, posebice hidroksialkilceluloze i karboksialkilceluloze. Peroralni oblik za doziranje može sadržavati između 1 % i 80 % (po težini) najmanje jedne hidrofilne ili hidrofobne tvari.

Kada je hidrofobna tvar ugljikovodik, taj ugljikovodik poželjno ima točku taljenja između 25°C i 90°C. Između ugljikovodika dugih lanaca, poželjni su masni (alifatski) alkoholi. Peroralni oblik za doziranje može sadržavati i do 60 % (po težini) najmanje jednog probavljivog ugljikovodika dugog lanca.

50 Poželjno, peroralni oblik za doziranje sadrži i do 60 % (po težini) najmanje jednog polialkilen glikola.

Hidrofobna tvar je poželjno odabrana iz skupine koju sačinjavaju alkilceluloze, polimeri i kopolimeri akrilne i metakrilne kiseline, šelak, zein, hidrogenirano ricinusovo ulje, hidrogenirano biljno ulje, ili smjese istih. U izvjesnim poželjnim utjelovljenjima predmetnog izuma, hidrofobna tvar je farmaceutski prihvatljiv akrilni polimer, uključujući, ali bez ograničenja na, sljedeće: kopolimeri akrilne kiseline i metakrilne kiseline, metil metakrilat, kopolimeri metil metakrilata, etoksietyl metakrilati, cijanoethyl metakrilat, kopolimer aminoalkil metakrilata, poli(akrilna kiselina), poli(metakrilna kiselina), kopolimer metakrilna kiselina alkilamin, poli(metil metakrilat), poli(metakrilna kiselina)(anhidrid), polimetakrilat, poliakrilamid, poli(metakrilna kiselina anhidrid) i kopolimeri glicidil metakrilata. U drugim utjelovljenjima, hidrofobna tvar je odabrana iz tvari poput hidroksialkilceluloza, primjerice hidroksipropilmethylceluloza i smjese prethodno spomenutih tvari.

Poželjne hidrofobne tvari su netopljive u vodi s manje ili više izraženim hidrofilnim i/ili hidrofobnim obilježjima. Poželjno, hidrofobne tvari koje su korisne za predmetni izum imaju točku taljenja od oko 30°C do otprilike 200°C, poželjno od oko 45°C do otprilike 90°C. Specifično, hidrofobna tvar može sadržavati prirodne ili sintetičke voskove, masne alkohole (poput lauril, miristil, stearil, cetil ili poželjno, cetostearil alkohola), masne kiseline, uključujući ali bez ograničenja na, estere masnih kiselina, gliceride masnih kiselina (mono-, di- i tri-gliceridi), hidrogenirane masnoće, ugljikovodike, uobičajene voskove, stearinsku kiselinu, stearil alkohol te hidrofobne i hidrofilne tvari koje imaju ugljikovodične veze. Prikladni voskovi uključuju, na primjer, pčelinji vosak, glikovosak, vosak iz ricinusovog ulja (hidrogenirano ricinusovo ulje, *castor wax*) i karnauba vosak. Za potrebe predmetnog izuma, tvar nalik vosku se definira kao bilo koja tvar koja je normalno kruta na sobnoj temperaturi i ima točku taljenja od od oko 30 °C do otprilike 100°C.

Prikladne hidrofobne tvari koje se mogu koristiti sukladno predmetnom izumu uključuju probavljive ugljikovodike dugih lanaca (C_8-C_{50} , posebice $C_{12}-C_{40}$), supstituirane ili nesupstituirane, poput masnih kiselina, masnih alkohola, gliceril estera masnih kiselina, mineralnih i biljnih ulja i prirodnih i sintetičkih voskova. Poželjni su ugljikovodici koji imaju točku taljenja od između 25°C i 90°C. Između ugljikovodika dugih lanaca, u izvjesnim utjelovljenjima poželjni su masni (alifatski) alkoholi. Peroralni oblik za doziranje može sadržavati i do 60 % (po težini) najmanje jednog probavljivog ugljikovodika dugog lanca.

Poželjno, u matrične formulacije uključene su kombinacije dvije ili više hidrofobnih tvari. Ako je uključena dodatna hidrofobna tvar, poželjno je odabrana iz prirodnih i sintetičkih voskova, masnih kiselina, masnih alkohola i smjese istih. Primjeri uključuju pčelinji vosak, karnauba vosak, stearinsku kiselinu i stearil alkohol. Ta lista nema namjeru biti isključiva.

Primjer posebice prikladne matrice sadrži najmanje jednu u vodi topljivu hidroksalkil celulozu, najmanje jedan $C_{12}-C_{36}$, poželjno $C_{14}-C_{22}$, alifatski alkohol i, po izboru, najmanje jedan polialkilen glikol. Barem jedna hidroksalkil celuloza je poželjno hidroksi(C_1 do C_6) alkil celuloza, poput hidroksipropilceluloze, hidroksipropilmetylceluloze i, posebice, hidroksietil-celuloze. Količina najmanje jedne hidroksalkil celuloze u predmetnom peroralnom obliku za doziranje bit će odredena, među ostalim, potrebnom preciznom brzinom oslobađanja opioida. Barem jedan alifatski alkohol može biti, na primjer, lauril alkohol, miristil alkohol ili stearil alkohol. U posebice poželjnom utjelovljenju predmetnog peroralnog oblika za doziranje, međutim, najmanje jedan alifatski alkohol je cetil alkohol ili cetostearil alkohol. Količina najmanje jednog alifatskog alkohola u predmetnom peroralnom obliku za doziranje bit će odredena, kao gore, potrebnom preciznom brzinom oslobađanja opioida. Ista će također ovisiti o tome da li je u peroralnom obliku za doziranje prisutan ili odsutan jedan polialkilen glikol. U odsutnosti najmanje jednog polialkilen glikola, peroralni oblik za doziranje poželjno sadrži između 20 % i 50 % (po težini) najmanje jednog alifatskog alkohola. Kada je najmanje jedan polialkilen glikol nazočan u peroralnom obliku za doziranje, tada kombinirana težina najmanje jednog alifatskog alkohola i najmanje jednog polialkilen glikola poželjno čini između 20 % i 50 % (po težini) cjelokupne doze.

U jednom utjelovljenju, omjer, npr. najmanje jedne hidroksalkil celuloze ili akrilne smole naspram najmanje jednog alifatskog alkohola/polialkilen glikola određuje, u znatnoj mjeri, brzinu oslobađanja opioida iz formulacije. Poželjan je omjer najmanje jedne hidroksalkil celuloze naspram najmanje jednog alifatskog alkohola/polialkilen glikola od između 1:2 i 1:4, a omjer od između 1:3 i 1:4 je posebice poželjan.

Najmanje jedan polialkilen glikol može biti, na primjer, polipropilen glikol ili, što je poželjno, polietilen glikol. Veličina prosječne molekularne težine najmanje jednog polialkilen glikola je poželjno između 1,000 i 15,000, posebice između 1,500 i 12,000.

Sljedeća prikladna matrica za kontrolirano oslobađanje sadrži alkilcelulozu (posebice etil celuloza), C_{12} do C_{36} alifatski alkohol i, po izboru, polialkilen glikol.

U sljedećem poželjnom utjelovljenju, matrica uključuje farmaceutski prihvatljivu kombinaciju najmanje dvije hidrofobne tvari.

Osim gornjih sastojaka, matrica s kontroliranim oslobađanjem također može sadržavati prikladne količine drugih tvari, npr. razredjivače, lubrikante, vezivna sredstva, sredstva za granulaciju, sredstva za bojanje, arome i podmazivače koji su uobičajeni u farmaciji.

POSTUPAK ZA PRIPRAVU ZRNACA NA BAZI MATRICE

Kako bi se olakšala priprava krutog peroralnog oblika za doziranje s kontroliranim oslobađanjem prema predmetnom izumu, može se rabiti bilo koji postupak za pripravu matrične formulacije poznat stručnjacima u predmetnom području.

- 5 Na primjer, uključivanje u maticu može se izvesti, na primjer, (a) izradom zrnaca koja sadrže najmanje jednu u vodi topljivu hidroksialkil celulozu i opioid ili sol opioida; (b) miješanjem hidroksialkil celuloze koja sadrži zrnca s najmanje jednim C₁₂-C₃₆ alifatskim alkoholom; i (c) po izboru, tlačenjem i oblikovanjem zrnaca. Poželjno se zrnca oblikuju mokrom granulacijom hidroksialkil celuloze/opioida s vodom. U posebice poželjnom utjelovljenju predmetnog postupka, količina vode koja se dodaje tijekom koraka mokre granulacije poželjno iznosi između 1,5 i 5 puta, posebice između 1,75 i 3,5 puta, težine suhog opioda.

10 U sljedećem alternativnom utjelovljenju, sredstvo za oblikovanje kuglica (*spheronizing agent*), može se, zajedno s aktivnim sastojkom, oblikovati u obliku sferoida. Poželjna je mikrokristalna celuloza. Prikadna mikrokristalna celuloza je, na primjer, tvar koja se prodaje pod nazivom Avicel PH 101 (robni žig tvrtke FMC Corporation). Kod takovih utjelovljenja, osim aktivnog sastojka i sredstva za oblikovanje kuglica, sferoidi također mogu sadržavati i vezivno sredstvo. Prikadna vezivna sredstva, kao što su u vodi topljni polimeri s niskom viskoznošću, dobro su poznata stručnjacima u području farmacije. Međutim, poželjne su u vodi topljive hidroksi niži alkil celuloze, kao što je hidroksipropileceluloza. Osim toga (ili alternativno) sferoidi mogu sadržavati polimer koji nije topljiv u vodi, posebice akrilni polimer, akrilni kopolimer, poput kopolimera metakrilna kiselina-etil akrilat ili etil celuloza. Kod takovih utjelovljenja, premaz za produljeno oslobađanje općenito će sadržavati hidrofobnu tvar kao što je (a) vosak, bilo sam bilo u smjesi s masnim alkoholom; ili (b) šelak ili zein.

MATRICA DOBIVENA TALJENJEM -EKSTRUZIJOM

- 25 Matrice za produljeno oslobađanje također se mogu pripraviti tehnikama taljenja - granulacije ili tehnikama taljenja - kontinuiranog istiskivanja (ekstruzije), sve dok korištene tehnike ne oštećuju cjelovitost oblika koji sprječava supstancialno oslobađanje opioidnog antagonista koji se dodaje tijekom priprave matrice u onoj količini koja je potrebna da dostačna količina opioidnog antagonista postane dostupna za oslobađanje u gastrointestinalnom sustavu nakon peroralne primjene. Alternativno, korak s taljenjem / kontinuiranim istiskivanjem može se izvesti s opioidnim agonistom kako bi se dobile čestice agonista s produljenim oslobođanjem, koji se potom može kombinirati s oblikom opioidnog antagonista koji sprječava supstancialno oslobađanje. Općenito, tehnike taljenja - granulacije uključuju taljenje obično krute hidrofobne tvari, npr. voska, i uključivanje lijeka u praškastom obliku u taljevinu. Kako bi se dobio oblik za doziranje s produljenim oslobođanjem, možda će trebati uključiti dodatnu hidrofobnu tvar, npr. etilcelulozu ili u vodi netopljni akrilni polimer, u rastaljenu voskastu hidrofobnu tvar. Primjeri pripravaka s produljenim oslobođanjem koji su pripravljeni tehnikama taljenja - granulacije nalaze se u S.A.D. Patentu Br. 4,861,598, dodijeljenog vlasniku predmetnog izuma, koji je ovdje uključen referencom u cijelosti.

30 Dodatna hidrofobna tvar može sadržavati jednu ili više u vodi netopljivih termoplastičnih tvari nalik vosku koje se mogu pomiješati s jednom ili više termoplastičnih tvari nalik vosku koje su manje hidrofobne od jedne ili više u vodi netopljivih tvari nalik vosku. Kako bi se postiglo konstantno oslobođanje, pojedinačne tvari nalik vosku u formulaciji trebaju biti u znatnoj mjeri nerastvorive i netopljive u gastrointestinalnim tekućinama tijekom početnih faza oslobođanja. Korisne u vodi netopljive tvari nalik vosku mogu biti one čije je svojstvo topljivosti u vodi niže od oko 1:5,000 (w/w).

- 35 40 45 Osim gore navedenih sastojaka, matrica za produljeno oslobođanje također može sadržavati prikladne količine drugih tvari, tj. razrjedivače, lubrikante, vezivna sredstva, sredstva za granulaciju, bojila, arome i podmazivače koji su uobičajeni u farmaciji. Količine takovih dodatnih tvari trebaju biti dovoljne da omoguće poželjni učinak u poželjnoj formulaciji.

50 Osim gore navedenih sastojaka, matrica za produljeno oslobođanje koja sadrži taljene - ekstrudirane multipartikulate također može sadržavati prikladne količine drugih tvari, npr. razrjedivača, podmazivača, vezivnih sredstava, sredstva za granuliranje, bojila, aroma i podmazivače, uobičajenih u farmaciji u udjelima koji, ukoliko je to potrebno, dostižu do otprilike 50 % težine partikulata.

- 55 Konkretni primjeri farmaceutski prihvatljivih nosača i ekcipijensa koji se mogu koristiti u formulaciji peroralnih oblika za doziranje opisani su u Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), a ovdje su uključene referencom.

TALJENI - EKSTRUĐIRANI MULTIPARTIKULATI

Priprava prikladne matrice na podlozi taljenja - ekstrudiranja sukladno predmetnom izumu može, na primjer, uključivati korake miješanja opioidnog analgetika, s najmanje jednom hidrofobnom tvari, a poželjno je s još jednom dodatnom hidrofobnom tvari kako bi se dobila homogena smjesa. Homogena smjesa se potom zagrijava do temperature koja je dosta na da se smjesa omeša barem u toj mjeri da je moguće kontinuirano istiskivanje iste. Dobivena homogena smjesa se potom istiskuje kako bi se dobile niti. Ekstrudat se poželjno ohladi i izreže u multipartikulate bilo kojim načinom poznatim u stanju tehnike. Niti se ohlade i izrežu u multipartikulate. Multipartikulati se potom miješaju s česticama opioidnog antagonista koji je obložen premazom koji supstancijalno sprečava oslobađanje antagonista te podijeli u jedinične doze. Ekstrudat poželjno ima promjer od oko 0,1 do otprilike 5 mm i omogućuje produljeno oslobađanje opioidnog agonista tijekom vremenskog perioda od oko 8 do otprilike 24 sata.

Izborni proces za pripravu taljenih ekstruzija prema predmetnom izumu uključuje izravno odmjeravanje hidrofobne tvari u ekstruder, terapijski aktivnog sredstva i, po izboru, vezivnog sredstva; zagrijavanje homogene smjesa; kontinuirano istiskivanje homogene smjesa kako bi se dobile niti; hlađenje niti koji sadrže homogenu smjesu; rezanje niti na čestice koje imaju veličinu od oko 0,1 mm do otprilike 12 mm; te kombiniranje čestica s obloženim česticama opioidnog antagonista i raspodjelu istih u jedinične doze. U ovom aspektu predmetnog izuma ostvaruje se relativno kontinuirani proizvodni postupak.

Promjer otvora ekstrudera ili izlaznih vrata također se može prilagođavati kako bi se varirala debljina istisnutih niti. Osim toga, izlazni dio ekstrudera ne treba biti okrugao; može biti eliptičan, četvrtast itd. Niti koje iz njega izlaze mogu se prerezati na čestice uporabom rezača s vrućom žicom, giljotine itd.

Sustav s taljenim ekstrudiranim multipartikulatom može biti, na primjer, u obliku zrnaca, sferoida ili peleta, ovisno o izlaznom otvoru ekstrudera. Za potrebe predmetnog izuma, termini "taljeni - ekstrudirani multipartikulat(i)" i "sustav(i) taljenih - ekstrudiranih multipartikulata" i "taljene - ekstrudirane čestice" odnose se na mnoštvo jedinica, poželjno je u rasponu slične veličine i/ili oblika i koji sadrže jedno ili više aktivnih sredstava i jedan ili više ekscipijensa, koji poželjno uključuju hidrofobnu tvar na način kako je ovdje opisano. U tom smislu, taljeni - ekstrudirani multipartikulati imat će duljinu u rasponu od oko 0,1 do otprilike 12 mm i promjer od oko 0,1 do otprilike 5 mm. Osim toga, podrazumijeva se kako taljeni - ekstrudirani multipartikulati mogu imati bilo koji geometrijski oblik unutar spomenutog raspona veličina. Alternativno, ekstrudat se može jednostavno izrezati na tražene duljine i razdijeliti u jedinične doze terapijski aktivnog sredstva bez potrebe za korakom oblikovanja u kuglice.

U jednom poželjnom utjelovljenju, peroralni oblici za doziranje se pripravljaju tako da uključuju učinkovitu količinu taljenog - ekstrudiranog multipartikulata unutar kapsule. Na primjer, mnoštvo taljenih - ekstrudiranih multipartikulata može se staviti u želatinsku kapsulu u količini koja je dosta na da omogući dozu s učinkovitim produljenim oslobađanjem kada se proguta i stupa u kontakt s želučanom tekućinom.

U sljedećem poželjnom utjelovljenju, prikladna količina multipartikulatnog ekstrudata se kombinira s obloženim česticama opioidnog antagonista i tlači u peroralnu tabletu uporabom ubičajene opreme za izradu tableta uporabom standardnih tehnika. Tehnike i pripravci za izradu tableta (stlačene i oblikovane), kapsula (tvrdi i mekani želatin) te pilula također su opisani u Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, ur.), 1553-1593 (1980), koja je ovdje uključena referencom.

U sljedećem poželjnom utjelovljenju, obložene se čestice opioidnog antagonista dodaju tijekom process kontinuiranog istiskivanja, a ekstrudat se može oblikovati u tablete, kako je opisano u S.A.D. Patentu Br. 4,957,681 (Klimesch, *et al.*), što je dodatno podrobno opisano gore i ovdje je uključeno referencom.

Po izboru, sustavi taljenih - ekstrudiranih multipartikulata s produljenim oslobađanjem ili tablete mogu biti obloženi, ili se želatinska kapsula može dodatno obložiti s premazom za produljeno oslobađanje, poput gore opisanih premaza za produljeno oslobađanje. Takvi premazi poželjno uključuju dosta na količinu hidrofobne tvari kako bi se postiglo povećanje težine od oko 2 do otprilike 30 posto, iako pokrovni premaz može biti i veći ovisno, između ostalog, o fizičkim svojstvima konkretnog korištenog opioidnog analgetičkog spoja i poželjne brzine oslobađanja.

Oblici za doziranje prema predmetnom izumu na bazi taljenja - ekstrudiranja mogu dodatno uključivati kombinacije rastaljenih - ekstrudiranih multipartikulata koji sadrže jedno ili više terapijski aktivnih sredstava opisanih gore prije stavljanja u kapsule. Osim toga, jedinični oblici za doziranje također mogu uključivati određenu količinu opioidnog agonista za trenutno oslobađanje u svrhu brzog terapijskog učinka. Opioidni agonist za trenutno oslobađanje može biti uključen, npr. u obliku odjelitih peleta unutar želatinske kapsule, ili može biti obložen na površini multipartikulata nakon priprave oblika za doziranje (npr. premaz za kontrolirano oslobađanje ili na principu matrice). Jedinični oblici za

doziranje prema predmetnom izumu također mogu sadržavati kombinacije zrnaca za kontrolirano oslobađanje i matričnih multipartikulata radi dobivanja poželjnog učinka.

5 Pripravci za produljeno oslobađanje prema predmetnom izumu poželjno polagano oslobađaju opioidni agonist, tj. kada se proguta i izloži djelovanju želučanih tekućina, a potom djelovanju crijevnih tekućina. Profil produljenog oslobađanja pripravaka na bazi taljenja - ekstrudiranja prema predmetnom izumu može se promijeniti, na primjer, variranjem količine retardanta, tj. hidrofobne tvari, variranjem količine plastifikatora u odnosu na hidrofobnu tvar, uključivanjem dodatnih sastojaka ili ekscipijensa, promjenom postupka proizvodnje, itd.

10 U drugim utjelovljenjima predmetnog izuma, rastaljena ekstrudirana tvar se pripravlja bez uključivanja opioidnog agonista i/ili obloženih čestica opioidnog antagonista, koje se dodaju naknadno u ekstrudat. Kod takovih formulacija lijek se obično dobro pomiješa s ekstrudiranim matričnom tvari, pa se potom smjesa oblikuje u tablete kako bi se 15 postiglo polagano oslobađanje opioidnog agonista. Takove formulacije imaju svoje prednosti, na primjer, kada je terapijski aktivno sredstvo uključeno u formulaciju osjetljivo na temperature koje su potrebne za omešavanje hidrofobne tvari i/ili materijala za usporavanje.

Detaljan opis poželjnih utjelovljenja

20 Sljedeći primjeri ilustriraju različite aspekte predmetnog izuma. Ni u kom slučaju ne treba smatrati kako oni na bilo koji način ograničavaju predmetne patentne zahtjeve.

PRIMJER 1

U Primjeru 1, oblik koji sprječava supstancialno oslobađanje opioidnog antagonista (naltreksona HCl) pripravljen je oblaganjem čestica naltreksona premazom koji supstancialno sprječava oslobađanje antagonista. FORMULA:

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
PUNJENJE	
Naltrekson HCl	5,0
Kuglice šećera (30/35 veličine očice)	50,0
<i>Opadry White Y-5-7068</i>	2,5
Pročišćena voda	42,5*
POKROVNI PREMAZ	
<i>Opadry White Y-5-7068</i>	3,02
Pročišćena voda	17,11*
PREMAZ KOJI SPRJEČAVA OSLOBADANJE (KOJI SUPSTANCIJALNO SPRJEČAVA OSLOBADANJE OPIOIDNOG ANTAGONISTA)	
Eudragit RS30D (suha tež.)	12,10
Trietyl Citrat	2,42
Milovka	4,84
Pročišćena voda	49,21*
POKROVNI PREMAZ	
<i>Opadry White Y-5-7068</i>	4,12
Pročišćena voda	23,35*
Ukupno	84,0

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vlaga.

PROCES:

- 30 1. Priprava otopine Rastopiti naltrekson HCl u pročišćenoj vodi. Kada se otapanje dovrši, dodati *Opadry White* i nastaviti miješanje sve dok se ne dobije homogena disperzija. Nanijeti gornju disperziju na kuglice šećera putem naprave za oblaganje uporabom fluidiziranog sloja.
2. Punjenje

3.	Pokrovni premaz	Pripraviti otopinu za pokrovni premaz raspršivanjem <i>Opadry White</i> u pročišćenoj vodi. Nanijeti tu disperziju na kuglice šećera napunjene naltreksonom HCl putem naprave za oblaganje uporabom fluidiziranog sloja.
5	4. Premaz za zadržavanje	Pripraviti otopinu premaza koji sprječava oslobađanje miješanjem Eudragita RS30D, trietil citrata, milovke i pročišćene vode. Nanijeti tu disperziju na napunjene kuglice šećera obložene pokrovnim premazom putem naprave za oblaganje uporabom fluidiziranog sloja.
10	5. Pokrovni premaz	Pripraviti drugu otopinu pokrovnog premaza raspršivanjem <i>Opadry White</i> u pročišćenoj vodi. Nanijeti tu disperziju na kuglice naltreksona obložene premazom za sprječavanje oslobađanja putem naprave za oblaganje uporabom fluidiziranog sloja
15	6. Očvršćavanje	Očvrnsuti kuglice na 45°C tijekom otprilike 48 sati.

Multipartikulati iz Primjera 1 mogu se modificirati tako da se osloboди ona količina naltreksona koja omogućuje željeni farmakološki učinak, kako je ovdje opisano.

PRIMJER 2

U Primjeru 2, oblik koji sprječava supstancialno oslobađanje opioidnog antagonista (naltrekson HCl) pripravljen je kao naltrekson HCl koji sadrži granulate. Zrnca se sastoje od naltreksona HCl raspršenih u matrici koja sprječava supstancialno oslobađanje antagonistika. FORMULA:

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Naltrekson HCl	5,0
Dikalcij fosfat	53,0
Poli (DI-Laktid-ko-Glikolid) polimer (PLGA) M.T. ~ 100,000	12,0
Etil Acetat	
Ukupno	70,0

* Koristi se kao vehikul za nanošenje PLGA polimera.

25 PROCES:

1. Priprava otopine Rastopiti PLGA u etil acetatu miješanjem.
2. Granulacija Postaviti naltrekson HCl i dikalcij fosfat u napravu za oblaganje uporabom fluidiziranog sloja i granulirati raspršivanjem gornje otopine.

30 Multipartikulati iz Primjera 2 mogu se modificirati tako da se oslobodi ona količina naltreksona koja omogućuje željeni farmakološki učinak, kako je ovdje opisano.

PRIMJER 3

35 U Primjeru 3, oblik koji sprječava supstancialno oslobađanje opioidnog antagonista (naltrekson HCl) pripravljen je kao naltrekson HCl u ekstrudiranim peletima.

FORMULA:

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Naltrekson HCl	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Stearil alkohol	55,0
Ukupno	240,0

40 PROCES:

1. Mljevenje Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s čekićima.
2. Miješanje Pomiješati naltrekson HCl, Eudragit i istucani stearil alkohol u *twin shell* mikseru.
3. Ekstruzija Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim navojem i prikupiti dobivene niti na tekuću traku.

4. Hlađenje Pustiti niti da se ohlade na tekućoj traci.
 5. Peletiranje Odrezati ohlađene niti na pelete putem naprave za peletiranje.
 6. Probir Probrati pelete i prikupiti dio koji ima traženu veličinu prosijavanja.
- 5 Multipartikulati iz Primjera 3 mogu se modificirati tako da se osloboди ona količina naltreksona koja omogućuje željeni farmakološki učinak, kako je ovdje opisano.

PRIMJER 4

- 10 Tablete hidrokodon bitartrata s kontroliranim oslobađanjem sa zrnima naltreksona HCl i naltreksona koji se može oslobađati

<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Hidrokodon bitartrat	30,0
Stearil alkohol	44,0
Bezvodni dikalcij fosfat (u prašku)	62,0
Mikrokristalna celuloza	62,0
Gliceril behenat	20,0
Zrnca naltrekson HCl (Primjer 1)	84,0
Magnezijev stearat	2,0
<i>Opadry Red</i>	10,0
Pročišćena voda	56,7*
Ukupno	314,0

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vлага.

PROCES:

- 15 1. Mljevenje Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s klatnom.
 2. Miješanje Pomiješati hidrokodon bitartrat, mljeveni stearil alkohol, bezvodni dikalcij fosfat, mikrokristalnu celulozu i gliceril behenat u *twin shell* mikseru.
 3. Ekstruzija Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim navojem i prikupiti dobivenu zagrijanu tvar na tekućoj traci.
- 20 4. Hlađenje Ostaviti ekstrudat da se ohladi na tekućoj traci.
 5. Mljevenje Samljeti ohlađeni ekstrudat uporabom mlina s klatnom.
 6. Miješanje Izmiješati mljeveni ekstrudat, zrnca naltreksona HCl (iz Primjera 1) i magnezijev stearat.
7. Stlačivanje Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta.
- 25 8. Oblaganje Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobađanje.

PRIMJER 5

- 35 Tablete hidrokodon bitartrata s kontroliranim oslobađanjem s granulacijom naltreksona HCl

<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Hidrokodon bitartrat	30,0
Stearil alkohol	44,0
Bezvodni dikalcij fosfat (u prašku)	62,0
Mikrokristalna celuloza	62,0
Gliceril behenat	20,0
Granulacija naltreksona HCl (Primjer 2)	70,0

Magnezijev stearat	2,0
<i>Opadry Red</i>	10,0
Pročišćena voda	56,7*
Ukupno	300,0

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vлага.

PROCES:

- | | |
|----------------|--|
| 1. Mljevenje | Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s klatnom. |
| 5. Miješanje | Pomiješati hidrokodon bitartrat, mljeveni stearil alkohol, bezvodni dikalcij fosfat, mikrokristalnu celulozu i gliceril behenat u <i>twin shell</i> mikseru. |
| 3. Ekstruzija | Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim navojem i prikupiti dobivenu zagrijanu tvar na tekućoj traci. |
| 4. Hlađenje | Ostaviti ekstrudat da se ohladi na tekućoj traci. |
| 10. Mljevenje | Samljeti ohladeni ekstrudat uporabom mlinja s klatnom. |
| 6. Miješanje | Pomiješati mljeveni ekstrudat, granulaciju naltreksona HCl (iz Primjera 2) i magnezijev stearat. |
| 7. Stlačivanje | Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta. |
| 8. Oblaganje | Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem <i>Opadry</i> u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta. |
| 15. | |

Naltrekson koji se može osloboediti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobođanje.

PRIMJER 6

Tablete oksikodona HCl s kontroliranim oslobođanjem sa zrncima naltreksona HCl

25

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Oksikodon HCl	20,00
Laktoza osušena raspršivanjem	59,25
Povidon	5,00
Eudragit RS 30D (suha tež.)	10,00
Triacetin	2,00
Stearil alkohol	25,00
Milovka	2,50
Magnezijev stearat	1,25
Zrnca naltreksona HCl (Primjer 1)	84,00
<i>Opadry Pink</i>	6,00
Pročišćena voda	34,00*
Ukupno	215,00

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vлага.

PROCES:

- | | |
|---------------------|--|
| 1. Priprava otopine | Plasticirati Eudragit s Triacetinom miješanjem. |
| 30. 2. Granulacija | Postaviti oksikodon HCl, laktozu osušenu raspršivanjem i povidon u granulator s fluidiziranim slojem i nanijeti gornju otopinu. |
| 3. Mljevenje | Propustiti granulaciju kroz rotacijski mlin. |
| 4. Sušenje | Osušiti granulaciju ako je udio vlage previsok. |
| 5. Dodavanje voska | Otopiti stearil alkohol, dodati vosak u gornju granulaciju dodavanjem otopljenog stearil alkohola na granulaciju za vrijeme miješanja. |
| 35. 6. Hlađenje | Ohladiti navoštenu granulaciju u sušilu s fluidiziranim slojem. |
| 7. Mljevenje | Propustiti ohladenu navoštenu granulaciju kroz rotacijski mlin. |
| 8. Miješanje | Izmiješati samljevenu navoštenu granulaciju, milovku, magnezijev stearat i zrnca naltreksona HCl (iz Primjera 1). |
| 40. 9. Stlačivanje | Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta. |

10. Oblaganje

Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloobi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobadanje.

PRIMJER 7

10

Tablete oksikodona HCl s kontroliranim oslobadanjem s granulacijom naltreksona HCl

<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Oksikodon HCl	20,00
Laktoza osušena raspršivanjem	59,25
Povidon	5,00
Eudragit RS 30D (suha tež.)	10,00
Triacetin	2,00
Stearil alkohol	25,00
Milovka	2,50
Magnezijev stearat	1,25
Granulacija naltreksona HCl (Primjer 2)	70,00
<i>Opadry Pink</i>	6,00
Pročišćena voda	34,00*
Ukupno	201,00

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vlaga.

15 PROCES:

1. Priprava otopine
2. Granulacija

Plasticirati Eudragit s Triacetinom miješanjem.

Postaviti oksikodon HCl, laktozu osušenu raspršivanjem i povidon u granulator s fluidiziranim slojem i nanjeti gornju otopinu.

3. Mljevenje

Propustiti granulaciju kroz rotacijski mlin.

4. Sušenje

Osušiti granulaciju ako je udio vlage previšok.

5. Dodavanje voska

Otopiti stearil alkohol, dodati vosak u gornju granulaciju dodavanjem otopljenog stearil alkohola na granulaciju za vrijeme miješanja.

6. Hladjenje

Ohladiti navoštenu granulaciju u sušilu s fluidiziranim slojem.

7. Mljevenje

Propustiti ohladenu navoštenu granulaciju kroz rotacijski mlin.

8. Miješanje

Izmiješati samljevenu navoštenu granulaciju, milovku, magnezijev stearat i granulaciju naltreksona HCl (iz Primjera 2).

9. Stlačivanje

Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta.

10. Oblaganje

Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

30

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloobi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobadanje.

35

PRIMJER 8

Tablete hidromorfona HCl s kontroliranim oslobađanjem s ekstrudiranim peletima naltreksona HCl

FORMULA:

<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Hidromorfon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etilceluloza	4,5

Stearil alkohol	27,0
Naltrekson HC1 peleti (Primjer 3)	240,0
Kapsule iz tvrdog želatina	✓
Kapsule	
Ukupno	360,0

PROCES:

1. Mljevenje
2. Miješanje
- 5 3. Ekstruzija
4. Hlađenje
5. Peletiranje
- 10 6. Probir
7. Umetanje u kapsule

Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s čekićima.
Izmiješati hidromorfon HCl, Eudragit, etilcelulozu i mljeveni stearil alkohol u *twin shell* mikseru.
Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim vijkom i prikupiti dobivene niti na tekuću traku.
Pustiti niti da se ohlade na tekućoj traci.
Odrezati ohlađene niti na pelete putem naprave za peletiranje.
Probrati pelete i prikupiti dio koji ima traženu veličinu prosijavanja.
Napuniti ekstrudirane pelete hidromorfona HCl veličine 120 mg i pelete naltreksona HCl (iz Primjera 3) veličine 240 mg u tvrde želatinske kapsule.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehničke. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobađanje.

PRIMJER 9

Tablete hidrokodon bitartrata s kontroliranim oslobađanjem sa zrncima naltreksona HCl

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Hidrokodon bitartrat	30,0
Stearil alkohol	44,0
Bezvodni dikalcij fosfat (u prašku)	62,0
Mikrokristalna celuloza	62,0
Gliceril behenat	20,0
Zrnca naltreksona HCl (Primjer 1)	84,0
Magnezijev stearat	2,0
<i>Opadry Red</i>	10,0
Pročišćena voda	56,7*
Ukupno	314

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vлага.

PROCES:

1. Mljevenje
2. Miješanje
3. Ekstruzija
4. Hlađenje
5. Mljevenje
- 30 6. Miješanje
- 35 7. Stlačivanje
8. Oblaganje

Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s klatnom.
Izmiješati hidrokodon bitartrat, mljeveni stearil alkohol, bezvodni dikalcij fosfat, mikrokristalnu celulozu i gliceril behenat u *twin shell* mikseru.
Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim vijkom i prikupiti dobivenu zagrijanu tvar na tekućoj traci.
Pustiti ekstrudat da se ohladi na tekućoj traci.
Samljeti ohlađeni ekstrudat uporabom mlina s klatnom.
Izmiješati mljeveni ekstrudat, zrnca naltreksona HCl (iz Primjera 1) i magnezijev stearat.
Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta.
Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehničke. Količina naltreksona treba biti

ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobođanje.

PRIMJER 10

5

Tablete hidrokodon bitartrata s kontroliranim oslobođanjem s granulacijom naltreksona HCl

Sastoјci	Količina / jedinicu (mg)
Hidrokodon bitartrat	30,0
Stearil alkohol	44,0
Bezvodni dikalcij fosfat (u prašku)	62,0
Mikrokristalna celuloza	62,0
Gliceril behenat	20,0
Granulacija naltreksona HCl (Primjer 2)	70,0
Magnezijev stearat	2,0
<i>Opadry Red</i>	10,0
Pročišćena voda	56,7*
Ukupno	300,5

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vлага.

10 PROCES:

1. Mljevenje Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s klatnom.
2. Miješanje Pomiješati hidrokodon bitartrat, mljeveni stearil alkohol, bezvodni dikalcij fosfat, mikrokristalnu celulozu i gliceril behenat u *twin shell* mikseru.
3. Ekstruzija Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim vijkom i prikupiti dobivenu zagrijanu tvar na tekućoj traci
4. Hlađenje Pustiti ekstrudat da se ohladi na tekućoj traci.
5. Mljevenje Samljeti ohladeni ekstrudat uporabom mlina s klatnom.
6. Miješanje Izmiješati mljeveni ekstrudat, granulaciju naltreksona HCl (iz Primjera 2) i magnezijev stearat.
- 20 7. Stlačivanje Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta.
8. Oblaganje Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

25 Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloboди poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobođanje.

PRIMJER 11

30

Tablete oksikodona HCl s kontroliranim oslobođanjem sa zrncima naltreksona HCl

Sastoјci	Količina / jedinicu (mg)
Oksikodon HCl	20,00
Laktoza osušena raspršivanjem	58,75
Povidon	5,00
Eudragit RS 30D (suha tež.)	10,00
Triacetin	2,00
Stearil alkohol	25,00
Milovka	2,50
Magnezijev stearat	1,25
Zrnca naltreksona HCl (Primjer 1)	84,00
<i>Opadry Pink</i>	6,00

Pročišćena voda	34,00*
Ukupno	215,00

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vlaga.

PROCES:

- | | | |
|----|---|---|
| 5 | 1. Priprava otopine
2. Granulacija

3. Mljevenje
4. Sušenje
5. Dodavanje voska | Plasticirati Eudragit s Triacetinom putem miješanja.
Postaviti oksikodon HCl, lakozu osušenu raspršivanjem i povidon u granulator s fluidiziranim slojem i nanijeti gornju otopinu.
Propustiti granulaciju kroz rotacijski mlin.
Osušiti granulaciju ako je udio vlage previsok.
Otopiti stearil alkohol i navoštiti gornju granulaciju dodavanjem otopljenog stearil alkohola na granulaciju za vrijeme miješanja. |
| 10 | 6. Hlađenje
7. Mljevenje
8. Miješanje | Ohladiti navoštenu granulaciju u sušilu s fluidiziranim slojem.
Propustiti ohlađenu navoštenu granulaciju kroz rotacijski mlin.
Izmiješati mljevenu navoštenu granulaciju, milovku, magnezijev stearat i zrnca naltreksona HCl (iz Primjera 1). |
| 15 | 9. Stlačivanje
10. Oblaganje | Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta.
Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem <i>Opadry</i> u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta. |

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da osloodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobađanje.

PRIMJER 12

Tablete oksikodona HCl s kontroliranim oslobođanjem s granulacijom naltreksona HCl

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Oksikodon HCl	20,00
Laktoza osušena raspršivanjem	58,75
Povidon	5,00
Eudragit RS 30D (suha tež.)	10,00
Triacetin	2,00
Stearil alkohol	25,00
Milovka	2,50
Magnezijev stearat	1,25
Granulacija naltreksona HCl (Primjer 2)	70,00
<i>Opadry Pink</i>	6,00
Pročišćena voda	34,00*
Ukupno	201,00

* Ostaje u proizvodu samo kao ostatna vlaga.

PROCES:

- | | | |
|----|---|---|
| 30 | 1. Priprava otopine
2. Granulacija

3. Mljevenje
4. Sušenje
5. Dodavanje voska | Plasticirati Eudragit s Triacetinom putem miješanja.
Postaviti oksikodon HCl, lakozu osušenu raspršivanjem i povidon u granulator s fluidiziranim slojem i nanijeti gornju otopinu.
Propustiti granulaciju kroz rotacijski mlin.
Osušiti granulaciju ako je udio vlage previsok.
Otopiti stearil alkohol i navoštiti gornju granulaciju dodavanjem otopljenog stearil alkohola na granulaciju za vrijeme miješanja. |
| 35 | 6. Hlađenje
7. Mljevenje
8. Miješanje | Ohladiti navoštenu granulaciju u sušilu s fluidiziranim slojem.
Propustiti ohlađenu navoštenu granulaciju kroz rotacijski mlin.
Izmiješati mljevenu navoštenu granulaciju, milovku, magnezijev stearat i granulaciju naltreksona HCl (iz Primjera 2). |
| 40 | 9. Stlačivanje | Stlačiti dobivenu granulaciju uporabom preše za izradu tableta. |

10. Oblaganje

Pripraviti otopinu za tankoslojni premaz raspršivanjem *Opadry* u pročišćenoj vodi i nanošenjem iste na jezgra tableta.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobođi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobođanje.

PRIMJER 13

10

Kapsule hidromorfona HCl s kontroliranim oslobođanjem s ekstrudiranim peletima naltreksona HCl

FORMULA:

<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Hidromorfon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Etilceluloza	4,5
Stearil alkohol	27,0
Peleti naltreksona HCl (Primjer 3)	240,0
Kapsule iz tvrdog želatina	✓
Ukupno	360,0

15 PROCES:

1. Mljevenje
2. Miješanje
3. Ekstruzija
4. Hlađenje
5. Peletiranje
6. Probir
7. Umetanje u kapsule

Propustiti ljske stearil alkohola kroz mlin s klatnom.
 Pomiješati hidromorfon HCl, Eudragit, etilcelulozu i mljeveni stearil alkohol u *twin shell* mikseru.
 Kontinuirano unositi izmiješanu tvar u ekstruder s dvostrukim vijkom i prikupiti dobivene niti na tekućoj traci.
 Pustiti niti da se ohlade na tekućoj traci.
 Odrezati ohlađene niti na pelete putem naprave za peletiranje.
 Probrati pelete i prikupiti dio koji ima traženu veličinu prosijavanja.
 Napuniti ekstrudirane pelete hidromorfona HCl veličine 120 mg i pelete naltreksona HCl (iz Primjera 3) veličine 240 mg u tvrde želatinske kapsule.

25

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobođi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobođanje.

PRIMJER 14

35

Izdvojena zrnca naltreksona HCl

U Primjeru 14, zrnca naltreksona HCl namijenjena uključivanju u kapsule pripravljena su prema formulaciji iz Tablice 14 dolje.

TABLICA 14

40

	<i>Sastojci</i>	<i>Količina / jedinici (mg)</i>
Korak 1. Slojevi lijeka	Naltrekson HCl	2,1
	<i>Non-pareil</i> zrnca (30/35 veličina očice)	39,98
	<i>Opadry Clear</i> (hidroksipropilmetyl celuloza)	0,4
	Natrijev askorbat	0,027
	Askorbinska kiselina	0,05
Korak 2. Premaz iz	Eudragit L30D (suhu)	2,164

anionskog polimera		
	Trietil citrat	0,433
	<i>Cabosil</i>	0,108
Korak 3. Premaz za produljeno oslobođanje	Eudragit RS30D (suhu)	17,475
	Trietil citrat	3,495
	<i>Cabosil</i>	0,874
Korak 4. Premaz za brtvljenje	<i>Opadry Clear</i> (hidroksipropilmethyl celuloza)	1,899
	<i>Cabosil</i>	0,271
Ukupno (na suhoj bazi)		69,287

PROCES:

1. Rastopiti naltrekson HCl, askorbinsku kiselinu, natrijev askorbat i *Opadry Clear* u vodi. Nanijeti raspršivanjem otopinu lijeka na *non-pareil* zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem s Wurster umetkom.
5. Raspršiti Eudragit L30D, trietil citrat i *Cabosil* u vodi. Raspršiti disperziju na lijekom napunjena zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
10. Raspršiti Eudragit RS30D, trietil citrat i *Cabosil* u vodi. Raspršiti disperziju na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
4. Rastopiti *Opadry Clear* u vodi. Raspršiti otopinu na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
5. Otvrdnuti zrnca na 60°C tijekom 24 sati.

PRIMJER 15

Multipartikulati s izdvojenim naltreksonom

15 Pripravljena je formulacija s taljenim - ekstrudiranim multipartikulatom naltreksona. Formulacija za taljeni - ekstrudirani multipartikulat navедена je u Tablici 15 dolje.

TABLICA 15

20

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Naltrekson HCl	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Stearil alkohol	15,0
Stearinska kiselina	15,0
BHT	1,0
Ukupno	121,0

PROCES:

1. Izmiješati mljevenu stearinsku kiselinu, stearil alkohol, naltrekson HCl, BHT i Eudragit RSPO uporabom V-miksera.
2. Ekstrudirati smjesu uporabom dovodne linije za prašak, ekstrudera taljevine (opremljen s glavom veličine otvora 6 x 1 mm), tekućom trakom, *Lasermike* i napravom za peletiziranje.

Brzina uvodenja praška - 4,2 kg/sat; vakuum ~ 980 mBar

Tekuća traka - takva da je promjer ekstrudata 1 mm

Naprava za peletiranje - takva da je duljina peleta nakon rezanja 1 mm

30

3. Probrati pelete uporabom sita s mrežom veličine #16 i s mrežom veličine #20. Prikupiti materijal koji prolazi kroz mrežu veličine #16 mrežu i zadržava se na mreži veličine #20.
4. Napuniti prozirne želatinske kapsule veličine #2 s peletima. Raspon: NLT (*not less than*, ne manje od, op. prev.) 114 mg i NMT (*not more than*, ne više od, op. prev.) 126 mg.

35

PRIMJER 16

40 Izdvojena zrnca naltreksona CR

Pripravljena je formulacija naltreksona s produljenim oslobađanjem u obliku zrnaca koja se može uključiti u granulaciju opioda s kontroliranim oslobađanjem te stlačena u tablete. Formulacija naltreksona s produljenim oslobađanjem u obliku zrnaca navedena je u Tablici 16 dolje.

5

TABLICA 16

	<i>Sastojci</i>	Količina / jedinici (mg)
Korak 1. Slojevi lijeka	Naltrekson HCl	0,609
	<i>Non-pareil</i> zrnca (30/35 vel. očice)	67,264
	<i>Opadry Clear</i>	0,547
Korak 2. Premaz za brtvljenje	Eudragit L	2,545
	Trietil citrat	0,636
	Gliceril monostearat	0,239
Korak 3. Premaz za produljeno oslobađanje	Eudragit RS30D (suhi)	43,789
	Trietil citrat	8,758
	<i>Cabosil</i>	2,189
Korak 4. Premaz za brtvljenje	<i>Opadry Clear</i> (hidroksipropilmetil celuloza)	2,053
	<i>Cabosil</i>	1,365
Ukupno		130

PROCES:

1. Rastopiti naltrekson HCl i *Opadry* (HPMC) u vodi. Raspršiti otopinu lijeka na *non-pareil* zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem s Wurster umetkom.
2. Raspršiti Eudragit L, trietil citrat i gliceril monostearat u vodi. Raspršiti disperziju na zrnca napunjena lijekom u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
3. Raspršiti Eudragit RS, trietil citrat i *Cabosil* u vodi. Raspršiti disperziju na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
4. Rastopiti *Opadry* u vodi. Raspršiti otopinu na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
5. Otvrdnuti zrnca na 60°C tijekom 24 sati.

PRIMJER 17

20 Oksikodon 20 mg s kontroliranim oslobođanjem

U Primjeru 17, pripravljena je formulacija s 20 mg oksikodona s produljenim oslobođanjem, čiji je sastav naveden u Tablici 17 dolje.

25 **TABLICA 17**

<i>Sastojci</i>	Količina / jedinici (mg)
Oksikodon HCl	20,0
Laktoza osušena raspršivanjem	59,25
Povidon	5,0
Eudragit RS30D (kruti)	10,0
Triacetin	2,0
Stearil alkohol	25,0
Milovka	2,5
Magnezijev stearat	1,25
<i>OpadryPink Y-S-14518A</i>	4,0
Ukupno	129,0

PROCES:

30

1. Granulacija: raspršiti disperziju Eudragit/Triacetin na oksikodon HCl, raspršiti osušenu laktozu i povidon uporabom granulatora s fluidiziranim slojem.
2. Mljevenje: Istresti granulaciju i propustiti je kroz mlin.
3. Dodavanje voska: Otopiti stearil alkohol i dodati u mljevenu granulaciju uporabom mješalice. Pustiti da se ohladi.
5. 4. Mljevenje: Propustiti ohladenu granulaciju kroz mlin.
5. Lubrikacija: Lubrificirati granulaciju s milovkom i magnezijevim stearatom uporabom mješalice.
6. Stlačivanje: Stlačiti granulaciju u tablete uporabom preše za izradu tableta.
7. Oblaganje filmom: nanijeti vodenim premaz za stvaranje filma na tablete.

10 PRIMJER 18

U Primjeru 18, zrnca naltreksona pripravljena sukladno Primjeru 16 uključena su u tablete 20 mg oksikodona s prodljenim oslobođanjem koje su pripravljene sukladno Primjeru 17, prema formuli koja je navedena u Tablici 18 dolje.

15

TABLICA 18

	<i>Sastojci</i>	Količina / jedinici (mg)
Korak 1. Granulacija	Oksikodon HC1	20,0
	Laktoza osušena raspršivanjem	59,25
	Povidon	5,0
	Eudragit RS30D (suhi)	10,0
	Triacetin	2,0
	Stearil alkohol	25,0
	Milovka	2,5
	Magnezij	1,25
Korak 2. Kombinirana tableta	<i>OksiContin</i> granulacija (Primjer 3)	125
	Zrnca naltreksona CR (Formula 2)	140

PROCES:

20. 1. Raspršiti disperziju Eudragit/triacetin na oksikodon HCl, raspršiti osušenu laktozu i povidon uporabom granulatora s fluidiziranim slojem.
2. Istresti granulaciju i propustiti je kroz mlin.
3. Rastopiti stearil alkohol i dodati ga u mljevenu granulaciju uporabom mlina. Pustiti da se ohladi.
4. Propustiti ohladenu granulaciju kroz mlin.
25. 5. Lubrificirati granulaciju s milovkom i magnezijevim stearatom uporabom mješalice.
6. Pomiješati zrnca naltreksona s gornjom granulacijom i stlačiti u tablete.

ALTERNATIVNI PROCES:

30. 1. Raspršiti disperziju Eudragit/triacetin na oksikodon HCl, raspršiti osušenu laktozu i povidon uporabom granulatora s fluidiziranim slojem.
2. Istresti granulaciju i propustiti je kroz mlin.
3. Pomiješati zrnca naltreksona (primjer 2) s gornjom granulacijom u Hobart mikseru.
4. Rastopiti stearil alkohol i dodati ga u gornju smjesu. Pustiti da se ohladi.
35. 5. Propustiti ohladenu granulaciju kroz mlin.
6. Lubrificirati granulaciju s milovkom i magnezijevim stearatom uporabom mješalice.
7. Stlačiti u tablete.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobođi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili prodljeno oslobođanje.

45 PRIMJER 19

Hidrokodon s kontroliranim oslobođanjem

Formulacija hidrokodona sa produljenim oslobađanjem pripravljena je po sljedećoj formuli u Tablici 19 dolje.

TABLICA 19

Sastojci	Količina / jedinici (mg)	Količina / šarži (g)
Hidrokodon bitartrat	15,0	320,0
Eudragit RSPO	76,0	1520,0
Eudragit RLPO	4,0	80,0
Stearil alkohol	25,0	500,0
Ukupno	120,0	2400,0

PROCES:

- Izmiješati mljeveni stearil alkohol, Eudragit RLPO, hidrokodon bitartrat i Eudragit RSPO uporabom Hobart miksera.
- Ekstrudirati smjesu uporabom dovodne linije za prašak, ekstrudera taljevine (opremljen s glavom veličine otvora 6 x 1 mm), tekućom trakom, *Lasermike* i napravom za peletiziranje.

Brzina uvođenja praška - 40 g/min; vakuum ~ 980 mBar

Tekuća traka - takva da je promjer ekstrudata 1 mm

Naprava za peletiranje - takva da je duljina peleta nakon rezanja 1 mm

- Probrati pelete uporabom sita s mrežom veličine #16 i mrežom veličine #20. Prikupiti materijal koji prolazi kroz mrežu veličine #16 i zadržava se na mreži veličine #20.
- Napunuti prozirne želatinske kapsule veličine #2 s peletima. Raspon: NLT (*not less than*, ne manje od, op. prev.) 114 mg i NMT (*not more than*, ne više od, op. prev.) 126 mg.

Formulacija s izdvojenim naltreksonom iz Primjera 15 može se inkorporirati u kapsule s peletima hidrokodona. Poželjno, peleti izdvojenog naltreksona se ne razlikuju od peleta hidrokodona.

Naltrekson koji se može oslobođiti može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobođi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobađanje.

PRIMJER 20

Zrnca oksikodona HCl s kontroliranim oslobađanjem

Formulacija oksikodona HCl s produljenim oslobađanjem u zrnima pripravljena je prema formuli u Tablici 20 dolje.

TABLICA 20

	Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Korak 1. Slojevi lijeka	Oksikodon HC1	10,5
	<i>Non-pareil</i> zrnca (30/35 vel. očice)	45,349
	<i>Opadry Clear</i>	2,5
Korak 2. Premaz za produljeno oslobađanje	Eudragit RS30D (suhu)	7,206
	Eudragit RL30D (suhu)	0,379
	Trietil citrat	1,517
	<i>Cabosil</i>	0,379
Korak 3. Premaz za brtljenje	<i>Opadry Clear</i> (Hidroksipropilmetyl celuloza)	1,899
	<i>Cabosil</i>	0,271
Ukupno		70,0

PROCES:

- Rastopiti oksikodon HCl i *Opadry* (HPMC) u vodi. Raspršiti otopinu lijeka na *non-pareil* zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem uporabom Wurster umetka.

2. Raspršiti Eudragit RS, Eudragit RL, trietil citrat i *Cabosil* u vodi. Raspršivanjem nanijeti disperziju na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
3. Rastopiti *Opadry* u vodi. Raspršivanjem nanijeti otopinu na zrnca u napravi za oblaganje s fluidiziranim slojem.
4. Očvrstuti zrnca na 60°C 24 sata.

5

Formulacija s izdvojenim naltreksonom iz Primjera 14 može se inkorporirati u kapsule sa zrncima oksikodona. Poželjno, zrnca izdvojenog naltreksona se ne razlikuju od zrnaca oksikodona.

Naltrekson koji se može osloboditi može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobadanje.

PRIMJER 21

Hidromorfon s kontroliranim oslobađanjem

Formulacija hidromorfona HCl s produljenim oslobađanjem pripravljena je prema formuli u Tablici 21 dolje:

TABLICA 21

Sastojci	Količina / jedinici (mg)
Hidromorfon HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etocel	4,5
Stearinska kiselina	27,0
Ukupno	120,0

PROCES:

1. Izmiješati mljevenu stearinsku kiselinu, etocel, hidrokodon bitartrat i Eudragit RSPO uporabom V-miksera.
2. Ekstrudirati smjesu uporabom dovodne linije za prašak, ekstrudera taljevine (opremljen s glavom veličine otvora 6 x 1 mm), tekućom trakom, *Lasermike* i napravom za peletiziranje.

Brzina uvodenja praška - 4,2 kg/sat; vakuum ~ 980 mBar

Tekuća traka - takva da je promjer ekstrudata 1 mm

Naprava za peletiranje - takva da je duljina peleta nakon rezanja 1 mm

30

3. Probrati pelete uporabom sita s mrežom veličine #16 i mrežom veličine #20. Prikupiti materijal koji prolazi kroz mrežu veličinu #16 mrežu i zadržava se na mreži veličine #20.
4. Napuniti prozirne želatinske kapsule veličine #2 s peletima. Raspon: NLT (*not less than*, ne manje od, op. prev.) 114 mg i NMT (*not more than*, ne više od, op. prev.) 126 mg.

35

Formulacija s izdvojenim naltreksonom iz Primjera 15 može se inkorporirati u kapsule s peletima hidromorfona. Poželjno, peleti izdvojenog naltreksona se ne razlikuju od peleta hidrokodona.

Naltrekson koji se može osloboditi može a) biti premazan preko tablete npr., uključivanjem istog u *Opadry* otopinu, b) modifikacijom sekvestrirane komponente tako da oslobodi poželjnu količinu naltreksona, c) uključivanjem naltreksona s opioidnim agonistom; ili uključen u bilo koji drugi postupak poznat u stanju tehnike. Količina naltreksona treba biti ona koja će postići željeni farmakološki učinak kako je ovdje opisano, a može imati trenutno ili produljeno oslobadanje.

45 PATENTNI ZAHTJEVI

1. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
 - (i) terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista;
 - (ii) opioidni antagonist u obliku koji se može oslobađati; i
 - (iii) izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobađa kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
2. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
 - (i) prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista;
 - (ii) drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobađati; i

- (iii) treću komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobada kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
3. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
- prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista;
 - drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobadati, i izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobada kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
4. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
- prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista i opioidni antagonist u obliku koji se može oslobadati; i
 - drugu komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobada kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
5. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
- prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista i opioidni antagonist u obliku koji se može oslobadati; i
 - drugu komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobada u znatnijoj mjeri kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
6. Peroralni oblik za doziranje, **naznačen time**, da sadrži
- prvu komponentu koja sadrži terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista;
 - drugu komponentu koja sadrži opioidni antagonist u obliku koji se može oslobadati; i
 - treću komponentu koja sadrži izdvojeni opioidni antagonist koji se ne oslobada u znatnoj mjeri kada se oblik za doziranje primjenjuje u netaknutom stanju.
7. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je količina antagonista koji se oslobada iz spomenutog oblika za doziranje u takvom omjeru naspram spomenutog agonista koji je odbojan fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
8. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time**, da je količina spomenutog antagonista koji se oslobada iz spomenute prve komponente dosta da bude odbojna fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
9. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 5, **naznačen time**, da je količina spomenutog antagonista koji je osloboden iz spomenute prve komponente manja od količine koja je dosta da bude odbojna fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
10. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 6, **naznačen time**, da je količina spomenutog antagonista koji je osloboden iz spomenute druge komponente dosta da bude odbojna fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
11. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 6, **naznačen time**, da je količina spomenutog antagonista koji je osloboden iz spomenute druge komponente manja od količine koja je dosta da bude odbojna fizički ovisnim humanim subjektima kada se oblik za doziranje primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
12. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da dodatno sadrži ekscipijens s produljenim oslobađanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje spomenutog opioidnog agonista.
13. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da dodatno sadrži ekscipijens s produljenim oslobađanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje spomenutog opioidnog antagonistisa.
14. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da dodatno sadrži ekscipijens s produljenim oslobađanjem koji omogućuje produljeno oslobadanje spomenutog opioidnog agonista i spomenutog opioidnog antagonistisa.
15. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spomenuti izdvojeni antagonist nalazi u obliku multipartikulata kod kojih je svaka čestica pojedinačno obložena s tvari koja sprječava oslobađanje izdvojenog antagonistisa.
16. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da se spomenuti izdvojeni antagonist nalazi u obliku multipartikulata kod kojih je svaka čestica pojedinačno obložena s tvari koja u znatnijoj mjeri sprječava oslobađanje spomenutog izdvojenog antagonistisa.
17. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti izdvojeni antagonist raspršen u matrici koja sadrži tvar za izdvajanje koja sprječava oslobađanje spomenutog izdvojenog antagonistisa.
18. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti izdvojeni antagonist raspršen u matrici koja sadrži tvar za izdvajanje koja u znatnijoj mjeri sprječava oslobađanje spomenutog izdvojenog antagonistisa.
19. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se može osloboditi identičan izdvojenom antagonistu.

20. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se može oslobađati različit od izdvojenog antagonista.
21. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 19, **naznačen time**, da je spomenuti antagonist odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, nalmefen, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.
- 5 22. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 20, **naznačen time**, da je spomenuti antagonist koji se oslobađa odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, nalmefen, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih, a spomenuti izdvojeni antagonist je odabran iz skupine koju sačinjavaju naltrekson, nalokson, nalmefen, ciklazocin, levalorfan, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.
- 10 23. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti opioid odabran iz skupine koju sačinjavaju morfij, hidromorfon, hidrokodon, oksikodon, kodein, levorfanol, tramadol, meperidin, metadon, farmaceutski prihvatljive soli istih te smjese istih.
- 15 24. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da isti ima omjer opioidnog antagonista koji se oslobađa naspram opioidnog agonista koji je analgetički učinkovit kada se kombinacija primjenjuje peroralno, ali koji je odbojan kod fizički ovisnih humanih subjekata kada se primjenjuje u istoj količini ili u većoj količini od spomenute terapijski učinkovite količine.
- 20 25. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 24, **naznačen time**, da spomenuti omjer opioidnog antagonista koji se oslobađa naspram opioidnog agonista zadržava analgetički učinak, ali ne povećava analgetičku učinkovitost opioidnog agonista u odnosu na jednaku terapijsku količinu opioidnog analgetika kada se primjenjuje na humane bolesnike bez spomenutog opioidnog antagonista.
26. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je opioidni agonist hidrokodon, a antagonist koji se oslobada je naltrekson.
27. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 26, **naznačen time**, da je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidrokodona od oko 0,03:1 do otprilike 0,27:1.
- 25 28. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 27, **naznačen time**, da je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidrokodona od oko 0,05:1 do otprilike 0,20:1.
29. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je oksikodon, pri čemu je omjer naltreksona koji se oslobada naspram oksikodona od oko 0,037:1 do otprilike 0,296:1.
- 30 30. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist koji se oslobada je kodein, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram kodeina od oko 0,005:1 do otprilike 0,044:1.
31. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je hidromorfon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidromorfona od oko 0,148:1 do otprilike 1,185:1.
- 35 32. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je levorfanol, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram levorfanola od oko 0,278:1 do otprilike 2,222:1.
33. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je metadon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram metadona od oko 0,056:1 do otprilike 0,444:1.
- 40 34. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je morfij, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram morfija od oko 0,018:1 do otprilike 0,148:1.
- 35 35. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je oksikodon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram oksikodona od oko 0,056:1 do otprilike 0,222:1.
36. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je kodein, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram kodeina od oko 0,0083:1 do otprilike 0,033:1.
- 50 37. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je hidromorfon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram hidromorfona od oko 0,222:1 do otprilike 0,889:1.
38. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je levorfanol, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram levorfanola od oko 0,417:1 do otprilike 1,667:1.
- 55 39. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se oslobađa naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je meperidin, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram meperidina od oko 0,0056:1 do otprilike 0,022:1.

40. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se osloboda naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je metadon, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram metadona od oko 0,083:1 do otprilike 0,333:1.
- 5 41. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je spomenuti opioidni antagonist koji se osloboda naltrekson, a spomenuti opioidni agonist je morfij, pri čemu je omjer naltreksona koji se može osloboditi naspram morfija od oko 0,028:1 do otprilike 0,111:1.
- 10 42. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da se antagonist koji se može osloboditi nalazi u količini koja oslabljuje popratne pojave spomenutog opioidnog agonista, a popratna pojava je odabrana iz skupine koju sačinjavaju anti-analgezija, hiperalgezija, hiperosjetljivost, fizička ovisnost, toleranca i kombinacija bilo kojih gore navedenih učinaka.
- 15 43. Oblik za doziranje s kontroliranim oslobadanjem prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da količina antagonista koja se osloboda tijekom intervala doziranja poboljšava analgetičku potentnost opioidnog agonista.
44. Oblik za doziranje s kontroliranim oslobadanjem prema patentnom zahtjevu 42, **naznačen time**, da je količina oslobodivog antagonista opioidnog receptora oko 100 do otprilike 1000 manja od količine opioidnog agonista.
- 20 45. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je omjer količine antagonista koji se oslobada iz spomenutog oblika za doziranje nakon oštećenja naspram količine spomenutog antagonista koji se osloboda iz spomenutog netaknutog oblika za doziranje oko 4:1 (w:w) ili više, temeljeno na jednosatnom *in vitro* otapanju spomenutog oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* putem naprave USP Type II (*paddle*) pri 75 o/min. na 37°C.
- 25 46. Oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 7, **naznačen time**, da je omjer količine antagonista koji je sadržan u spomenutom netaknutom obliku za doziranje naspram količine spomenutog antagonista koji se osloboda iz spomenutog netaknutog oblika za doziranje nakon 1 sat oko 4:1 ili više, temeljeno na jednosatnom *in vitro* otapanju spomenutog oblika za doziranje u 900 ml *Simulated Gastric Fluid* putem naprave USP Type II (*paddle*) pri 75 o/min. na 37 °C.
- 25 47. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 45, **naznačen time**, da je spomenuti omjer 10:1 ili više.
48. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 45, **naznačen time**, da je spomenuti omjer 50:1 ili više.
49. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 45, **naznačen time**, da je spomenuti omjer 100:1 ili više.
- 30 50. Peroralni oblik za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da je spomenuti antagonist koji se osloboda nalokson ili njegova farmaceutski prihvataljiva sol, a spomenuti antagonist koji se ne osloboda je naltrekson ili njegova farmaceutski prihvataljiva sol.
51. Postupak tretiranja boli, **naznačen time**, da uključuje primjenu oblika za doziranje prema patentnom zahtjevu 1.
52. Postupak sprječavanja zloporabc, **naznačen time**, da uključuje pripravu oblika za doziranje prema patentnom zahtjevu 1.
- 35 53. Postupak za pripravu obika za doziranje prema patentnom zahtjevu 1, **naznačen time**, da uključuje, unutar oblika za doziranje, kombiniranje opioidnog agonista s antagonistom u obliku u kojem se može osloboditi, odnosno u obliku koji sprječava oslobađanje.

SAŽETAK

40

Opisani su oblici za peroralno doziranje, koji sadrže (i) terapijski učinkovitu količinu opioidnog agonista; (ii) opioidni antagonist u obliku za oslobadanje; te (iii) izdvojeni (sekvestrirani) antagonist koji se ne oslobada kada se oblik za doziranje primjeni netaknut, te postupci proizvodnje istih.