

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **203644**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **358088**

(22) Data zgłoszenia: **08.02.2001**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:
08.02.2001, PCT/US01/04346

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:
16.08.2001, WO01/58451
PCT Gazette nr 33/01

(51) Int.Cl.

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

(54)

**Doustna postać dawki zawierającej związek agonistyczny opioidu
i związek antagonistyczny opioidu**

(30) Pierwszeństwo:

08.02.2000,US,60/181,369

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

09.08.2004 BUP 16/04

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.10.2009 WUP 10/09

(73) Uprawniony z patentu:

EURO-CELTIQUE, S.A.,Luksemburg,LU

(72) Twórca(y) wynalazku:

Benjamin Oshlack,Nowy Jork,AU
Wright Curtis,Norwalk,US

(74) Pełnomocnik:

Skulimowska-Makówka Iwona,
Rzecznik Patentowy, POLSERVICE,
Kancelaria Rzeczników Patentowych Sp. z o.o.

PL 203644 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest doustna postać dawki zawierającej:

(a) związek agonistyczny opiodu i

(b) związek antagonistyczny opiodu, gdzie związek antagonistyczny jest w postaci multicząstek osobno powlekanych substancją hydrofobową lub gdzie związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy zawierającej hydrofobową substancję, która zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego i stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z tej postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki bez manipulacji wynosi około 4:1 lub więcej, gdzie manipulowanie oznacza zgniatanie, cięcie, które rozrywa postać dawki, działanie rozpuszczalników lub temperatur wyższych niż 45°C.

Opioidy, również znane jako związki agonistyczne opiodów, są grupą leków wykazujących właściwości podobne do opium lub morfiny. Opioidy stosuje się przede wszystkim jako moderatory silnych środków przeciwbólowych, lecz wykazują też wiele innych efektów farmakologicznych, w tym senność, zahamowanie oddychania, zmiany nastroju i zaśmienie świadomości bez utraty przytomności. Opioidy działają jako agoniści, oddziałując ze stereospecyficznymi i nasycanymi miejscami wiązania w mózgu i innych tkankach. Endogenne podobne do opiodów peptydy są obecne szczególnie w obszarach centralnego układu nerwowego, które są prawdopodobnie pokrewne percepcji bólu; ruchowi, nastrojowi i zachowaniu, i regulacji funkcji neuroendokrynologicznych. Opium zawiera więcej niż 20 różnych alkaloidów. Morfina, kodeina i papaweryna wchodzi do tej grupy.

W połowie 19 wieku stosowanie czystych alkaloidów, takich jak morfina, zamiast preparatów surowego opium, rozpowszechniło się w świecie medycznym. Pozajelitowe zastosowanie morfiny może powodować silniejszą odmianę nałogu stosowania leku niż surowe preparaty opium. Problem uzależnienia od opiodów zmusił do poszukiwań silniejszych środków przeciwbólowych, które nie będą miały potencjału powodowania uzależnienia. Około 1967 roku, badacze stwierdzili, że kompleksowe interakcje pośród leków morfinopodobnych, antagonistów, i substancji później nazwanych "mieszanymi agonistami-antagonistami" najlepiej wyjaśnić przyjmując istnienie więcej niż jednego typu receptora opiodów i pokrewnych leków. Po pojawieniu nowych całkowicie syntetycznych związków z morfinopodobnym działaniem, termin "opiod" ogólnie zachowano jako rodzajowe określenie wszystkich egzogennych substancji, które wiążą się stereo-specyficznie z dowolnymi z kilku podrodzajów receptorów opiodów i powodują działanie agonistyczne. Chociaż takie większe zrozumienie dokonało postępu w farmakologii, to nie spowodowało opracowania przeciwbólowego opiodu wolnego od możliwości nadużycia.

Możliwość rozwoju tolerancji i fizycznego uzależnienia przy powtarzalnym stosowaniu opiodu jest charakterystyczną cechą wszystkich leków opiodowych, i możliwość rozwoju uzależnienia psychologicznego (to jest, nałogu) jest jednym z poważniejszych problemów w stosowaniu terapii bólu opiodami, nawet chociaż jatrogenny nałóg jest rzadki. Innym ważnym problemem związanym ze stosowaniem opiodów jest zmiana tych leków od pacjenta z bólem do innego (nie pacjenta) w nielegalnych celach, np., dla nałogowca.

Ogólna możliwość nadużywania opiodów nie jest ustalona żadnym pojedynczym czynnikiem. Zamiast tego istnieje zestaw czynników, w tym, zdolność leku do powodowania fizycznego uzależnienia, gdzie wycofanie leku powoduje dostateczny dyskomfort, aby spowodować zachowanie szukania leku; zdolność do hamowania objawów odstawienia powodowanego przez odstawienie innych środków; stopień, w którym lek indukuje euforię podobną do wytwarzanej przez morfinę i inne opioidy; wzorami toksyczności powodowanej, gdy lek jest dawkowany powyżej normalnego zakresu leczniczego; oraz fizyczne charakterystyki leków, takie jak rozpuszczalność w wodzie. Takie fizyczne charakterystyki mogą określić, czy lek może być nadużyty drogą pozajelitową.

W Stanach Zjednoczonych Ameryki, próby kontrolowania nałogowego biorczy leku obejmują próby kontrolowania dostępności leku przez nałożenie ograniczeń na zastosowanie opiodów w leczeniu bólu nałogowych biorców leków. W praktyce, lekarz często musi zapisywać silne opiodowe środki przeciwbólowe nawet osobom wyglądającym na predysponowane do nabawienia się uzależnienia psychologicznego, to jest, nałogu, od takich leków. W świetle tego problemu, zaleca się, aby tacy pacjenci nie dostawali opiodów, gdy wystarczy inny lek bez możliwości nadużywania; i ponadto aby tacy pacjenci nie dostawali postaci dawek, które można nadużyć pozajelitowo i powinni otrzymywać tylko kilkudniowy zapas za jednym razem.

Zidentyfikowano co najmniej trzy podstawowe wzorce stosowania opioidów i uzależnienia. Pierwszy dotyczy osób, u których stosowanie leku rozpoczyna się w kontekście terapii medycznej i którzy otrzymują początkowy zapas z legalnych źródeł, np., od lekarzy. Inny wzorzec rozpoczyna się od eksperymentalnego lub "rekreacyjnego" użycia leku i przechodzi do bardziej intensywnego stosowania. Trzeci wzorzec obejmuje użytkowników, którzy rozpoczynają w jednym lub drugim z powyższych wzorców, lecz później przechodzą na doustne opioidy, takie jak metadon, otrzymane z licencjonowanych programów terapii uzależnienia.

Tolerancja odnosi się do potrzeby zwiększania dawki opioidu w pewnym czasie w celu osiągnięcia tego samego poziomu znieczulenia lub euforii, lub obserwacji, że powtarzane podawanie tej samej dawki powoduje zmniejszenie znieczulenia, euforii lub innych efektów opioidu. Stwierdzono, że zaskakujący stopień tolerancji występuje dla czynnika tłumiącego oddychanie, przeciwbólowego, uspokajającego, wymiotnego i euforogennego opioidów. Jednakże, szybkość rozwoju tolerancji u nałogowca lub pacjenta wymagającego terapii bólu zależy od wzorca stosowania. Jeśli opioid stosuje się często, to może być konieczne zwiększenie dawki. Tolerancja nie powstaje podobnie lub z tą samą szybkością dla wszystkich efektów opioidów, i nawet użytkownicy z wysoką tolerancją na efekty dla czynnika tłumiącego oddychanie nadal wykazują zwężenie źrenic i zaparcie. Tolerancja na opioidy znika głównie, gdy cofnął się zespół odstawienia całkowicie.

Fizyczna zależność może rozwinąć się przez powtarzalne podawanie lub przedłużone stosowanie opioidów. Fizyczna zależność manifestuje się stopniowo po zaprzestaniu stosowania opioidu lub manifestuje się nagle (np., w czasie kilku minut) po podaniu antagonisty narkotyku (określana jako "nagłe wycofanie"). W zależności od leku, na który ustaliła się zależność oraz czasu trwania stosowania i dawki, objawy wycofania wahają się liczbą i rodzajem, czasem trwania i ostrością. Najczęstsze objawy zespołu odstawienia obejmują anoreksję, utratę wagi, rozszerzenie źrenic, dreszcz na przemian z nadmiernym poceniem, skurcze żołądka, nudności, wymioty, drżenie mięśni, nadpobudliwość, łzawienie, wyciek z nosa, gęsia skórka i przyspieszona praca serca. Objawy naturalnej abstynencji typowo rozpoczynają się 24-48 godzin po ostatniej dawce, osiągają maksymalną intensywność na około trzeciego dnia i mogą nie zacząć zmniejszać się do trzeciego tygodnia. Zespoły nagłej abstynencji powodowane przez podawanie związku antagonistycznego opioidu mają zmienną intensywność i czas trwania w zależności od dawki i konkretnego związku antagonistycznego, lecz ogólnie wahają się od kilku minut do kilku godzin.

Psychologiczna zależność (to jest, nałóg) od opioidów cechuje się zachowaniem szukania leku skierowanym na osiągnięcie euforii i ucieczkę od, np., psychosocjoekonomicznej presji.

Nałogowiec będzie kontynuował przyjmowanie opioidów z powodów nie medycznych i nawet wiedząc o wyrządzanej sobie szkodzie.

Wcześniej próbowano w dziedzinie kontrolować możliwość nadużywania związany z opioidowymi środkami przeciwbólowymi. Np., kombinację pentazocyny i naloksonu stosowano w tabletkach dostępnych w Stanach Zjednoczonych Ameryki, znanych w handlu jako Talwin®Nx z Sanofi-Winthrop. Talwin®Nx zawiera chlorowodorek pentazocyny równoważny 50 mg zasady i chlorowodorek naloksonu równoważny 0,5 mg zasady. Talwin®Nx jest wskazany do łagodzenia umiarkowanego do ostrego bólu. Ilość naloksonu obecnego w tej kombinacji ma niską aktywność przy podawaniu doustnym, i minimalnie wpływa na farmakologiczne działanie pentazocyny. Jednakże, taka ilość naloksonu podana pozajelitowo ma silne antagonistyczne działanie wobec narkotycznych środków przeciwbólowych. Tak więc, włączanie naloksonu jest zamierzone aby ograniczać formę nadużycia doustnej pentazocyny gdy występuje w formie dawki rozpuszczalnej i do wstrzyknięcia. Tak więc, taka dawka ma niższy potencjał pozajelitowego nadużycia niż dotychczasowe doustne preparaty pentazocyny. Jednakże, jest to wciąż przedmiotem niewłaściwego użycia i nadużycia przez pacjenta przy doustnej drodze, np., w przypadku pacjenta biorącego wiele dawek jednocześnie. Stała terapia kombinowana obejmująca tilidynę (50 mg) i nalokson (4 mg) jest dostępna w Niemczech dla zwalczania ostrego bólu od 1978 (Valoron®N, Goedecke). Sensem kombinacji tych leków jest skuteczne łagodzenie bólu i zapobieganie uzależnieniu od tilidyny przez indukowane naloksonem antagonizmy na receptorze morfiny. Stałą kombinację buprenorfiny i naloksonu wprowadzono w 1991 w Nowej Zelandii (Temgesic®Nx, Reckitt & Colman) do leczenia bólu.

Opis patentowy WO 99/32119 ujawnia kompozycje z matrycą do kontrolowanego uwalniania substancji czynnej (związku agonistycznego opioidu). Podobnie opis WO 99/32120 ujawnia ogólnie znane kompozycje o kontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej (np. związku agonistycznego opioidu). Jednakże, żaden z nich nie ujawnia kompozycji zasadniczo zapobiegającej uwalnianiu

związku antagonistycznego o ile postać dawki jest nienaruszona (jednocześnie zapewniając uwalnianie po naruszeniu).

Cele i streszczenie wynalazku

Celem wynalazku jest dostarczenie doustnej postaci dawki związku agonistycznego opioidu, przydatnego do zmniejszania możliwości nadużywania zawartego w niej związku agonistycznego opioidu.

Przedmiotem wynalazku jest dostarczenie doustnej postaci dawki związku agonistycznego opioidu przydatnej do zmniejszania możliwości nadużywania związku agonistycznego opioidu bez wpływania na działania przeciwbólowe związku agonistycznego opioidu lub narażania się na ryzyko nagłego odstawienia.

Przedmiotem wynalazku jest dostarczenie doustnej postaci dawki związku agonistycznego opioidu odpornego na nadużycie, niewłaściwe użycie lub zmianę sposobu użycia, gdzie odporność nie zależy od specyficznych dla indywidualnego pacjenta różnic w efektach wspólnie podawanych mieszanin związku agonistycznego i antagonistycznego opioidu.

Przedmiotem wynalazku jest dostarczenie doustnej postaci dawki zawierającej skuteczną dawkę związku agonistycznego opioidu wraz z dawką związku antagonistycznego opioidu, która nie zmienia przeciwbólowej skuteczności związku agonistycznego opioidu, gdy postać dawki jest podawana doustnie nietknięta, bez manipulacji, lecz może zapobiec niewłaściwemu użytkowi, jeśli postać dawki jest poddana manipulowaniu, przez zakłócenie efektu związku agonistycznego opioidu.

Doustne postaci dawki według wynalazku zapobiegają niewłaściwemu użytkowi doustnej postaci dawki opioidu, gdzie postać dawki zawiera również dawkę związku antagonistycznego opioidu, która jest zamaskowana, np., nie jest biodostępna, gdy dawka jest podawana nietknięta, lecz jest biodostępna, gdy postać dawki jest poddana manipulowaniu (np., w próbie niewłaściwego użycia dawki opioidu przeciwbólowego).

Istotą wynalazku jest sposób w jaki związek antagonistyczny jest przygotowany np. do zastosowania w kompozycji o kontrolowanym uwalnianiu, gdzie o ile postać dawki podawana jest nietknięta, związek antagonistyczny pozostaje nieaktywny i zasadniczo nie jest uwalniany. Jeśli jednak postać dawki zostanie naruszona związek antagonistyczny opioidu zostanie uwolniony.

Doustne postaci dawek według wynalazku mają być lub są odpowiednie do stosowania w zwalczaniu ostrego lub przewlekłego bólu, gdzie należy unikać zmiany działań przeciwbólowych związku agonistycznego opioidu, jak w przypadkach tolerancji, fizycznej zależności lub indywidualnej zmienności metabolizmu lub fizjologii wątroby i do leczenia bólu u ludzkich pacjentów doustną postacią dawki związku agonistycznego opioidu, w czasie gdy zmniejsza się możliwość jego niewłaściwego użycia drogą doustną, pozajelitową, donosową i/lub podjęzykową.

Cel ten osiąga się doustną postacią dawki zawierającą związek agonistyczny opioidu i związek antagonistyczny opioidu, w której związek antagonistyczny opioidu jest obecny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci (to jest, "zamaskowany"). W korzystnej odmianie, postać dawki zawiera doustnie leczniczo skuteczną ilość związku agonistycznego opioidu, i postać dawki zapewnia żądany efekt przeciwbólowy. Ponieważ związek antagonistyczny opioidu jest obecny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, nie blokuje zasadniczo efektu przeciwbólowego związku agonistycznego opioidu, gdy postać dawki jest podawana doustnie nietknięta, i nie powoduje zagrożenia nagłym odstawieniem u tolerujących lub zależnych od opioidu pacjentów.

Doustna postać dawki będącej przedmiotem niniejszego wynalazku jest doustną postacią dawki obejmującą (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioidu, który zasadniczo nie jest uwalniany, gdy postać dawki jest podawana nietknięta, bez manipulacji, tak że stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki wynosi około 4: 1 lub więcej, w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek agonistyczny i antagonistyczny są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioidu, który zasadniczo nie jest uwalniany gdy postać dawki jest podawana nietknięta, tak że stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki wynosi około 4:1 lub więcej,

w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek antagonistyczny jest w postaci substancji złożonej z cząstek osobno powlekanych substancją maskującą, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioиду w postaci pozwalającej na uwalnianie i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioиду, który zasadniczo nie jest uwalniany gdy postać dawki jest podawana nietknięta, tak że stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki wynosi około 4:1 lub więcej, w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy stanowiącej substancję maskującą, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioidu, który zasadniczo nie jest uwalniany, gdy postać dawki jest podawana nietknięta, tak że stosunek ilości związku antagonistycznego zawartego w nietkniętej postaci dawki do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki po 1 godzinie wynosi około 4:1 lub więcej, w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek agonistyczny i antagonistyczny są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie; i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioidu, który zasadniczo nie jest uwalniany, gdy postać dawki jest podawana nietknięta, tak że ilość związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki po 1 godzinie wynosi mniej niż ilość równoważna biologicznie 0,25 mg naltreksonu i ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z postaci dawki po manipulacji jest ilością równoważną biologicznie 0,25 mg naltreksonu lub większą, przy uwalnianiu opartym na rozpuszczaniu przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek agonistyczny i antagonistyczny są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach. Korzystnie, ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z postaci dawki po manipulacji jest ilością równoważną biologicznie około 0,5 mg naltreksonu lub większą i/lub ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z nietkniętej postaci dawki jest ilością równoważną biologicznie około 0,125 mg naltreksonu lub mniejszą.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie; i (ii) zamaskowany naltrekson lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól, która zasadniczo nie jest uwalniana gdy postać dawki jest podawana nietknięta, tak że ilość naltreksonu uwalnianego z nietkniętej postaci dawki po 1 godzinie wynosi mniej niż 0,25 mg i ilość naltreksonu uwalnianego po 1 godzinie z postaci dawki po manipulacji wynosi 0,25 mg lub więcej, przy uwalnianiu opartym na rozpuszczaniu przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, gdzie związek agonistyczny i naltrekson są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach. Alternatywnie w tej odmianie, doustna ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z postaci dawki po manipulacji wynosi około 0,5 mg naltreksonu lub więcej i/lub ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z nietkniętej postaci dawki wynosi około 0,125 mg naltreksonu lub mniej.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca (i) związek agonistyczny opioidu dający efekt leczniczy; i (ii) zamaskowany związek antagonistyczny opioidu, taki że przez 1 godzinę po doustnym podawaniu, nietknięta postać dawki uwalnia nie więcej niż około 25% związku antagonistycznego, przy czym postać dawki zapewnia znieczulenie i uwolniony związek antagonistyczny nie wpływa na skuteczność przeciwbólową, gdzie związek agonistyczny i antagonistyczny są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach. Korzystnie, nietknięta postać dawki uwalnia nie więcej niż około 12,5% związku antagonistycznego.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca: (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie; i (ii) związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalniającej postaci, gdzie związek antagonistyczny jest w postaci złożonej z cząstek osobno powlekanych substancją hydrofobową, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca: (i) związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie; i (ii) związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalniającej postaci, gdzie związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy zawierającej substancję hydrofobową, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

W pewnej odmianie wynalazku, nietknięta postać dawki według niniejszego wynalazku uwalnia trochę związku antagonistycznego opioidu zawartą w niej w ciągu 1 godziny po doustnym podawaniu, np., postać dawki uwalnia co najmniej 0,025 mg naltreksonu lub biologicznie równoważną dawkę innego związku antagonistycznego przez 1 godzinę. W tych odmianach, postać dawki zapewnia znieczulenie pacjentowi i uwolniony związek antagonistyczny nie wpływa na skuteczność przeciwbólową. W tych odmianach, postać dawki korzystnie nie uwalnia 0,25 mg lub więcej naltreksonu w ciągu 1 godziny po podawaniu. Uwalnianie naltreksonu z nietkniętej postaci dawki można mierzyć dla celów tej odmiany, w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* postaci dawki przez 1 godzinę w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca związek agonistyczny opioidu i naltrekson lub jego sól w zasadniczo nieuwalniającej postaci; gdzie związek agonistyczny i naltrekson są co najmniej częściowo wymieszane ze sobą.

W innych odmianach, przedmiotem wynalazku jest doustna postać dawki obejmująca związek agonistyczny opioidu; i doustnie biologicznie dostępny związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalniającej postaci; gdzie związek agonistyczny i antagonistyczny są co najmniej częściowo wymieszane ze sobą.

Gdy związek antagonistyczny jest w postaci złożonej z cząstek powlekanych substancją maskującą, cząsteczki mogą być w postaci obojętnych kulek powlekanych związkiem antagonistycznym i powlekanych z wierzchu substancją, lub alternatywnie w postaci granulatu zawierającego związek antagonistyczny i substancję. Cząstki mogą być zdyspergowane w matrycy zawierającej związek agonistyczny opioidu lub zawarta w kapsułce ze związkiem agonistycznym opioidu.

Gdy związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy stanowiącej substancję maskującą, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego, matryca może być w postaci granulek. Granulki mogą być zdyspergowane w innej matrycy zawierającej związek agonistyczny opioidu lub zawarte w kapsułce ze związkiem agonistycznym opioidu.

W innych odmianach wynalazku, część związku antagonistycznego jest w matrycy i/lub część związku antagonistycznego jest w powlekanej kulce.

Zgodnie z wynalazkiem ujawniono stosunek około 4:1 lub więcej ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki w oparciu o rozpuszczanie przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C, nietknięta postać dawki uwalnia 22,5% lub mniej związku antagonistycznego po 1 godzinie i po manipulowaniu postać dawki uwalnia 90% lub więcej związku antagonistycznego po 1 godzinie. W innej odmianie, nietknięta postać dawki uwalnia 20% lub mniej tego związku antagonistycznego po 1 godzinie i po manipulowaniu postać dawki uwalnia 80% lub więcej związku antagonistycznego po 1 godzinie. W innej odmianie, nietknięta postać dawki uwalnia 10% lub mniej tego związku antagonistycznego po 1 godzinie i po manipulowaniu postać dawki uwalnia 40% lub więcej związku antagonistycznego po 1 godzinie. W innej odmianie nietknięta postać dawki uwalnia 5% lub mniej tego związku antagonistycznego po 1 godzinie i po manipulowaniu postać dawki uwalnia 20% lub więcej związku antagonistycznego po 1 godzinie.

W pewnej odmianie wynalazku, stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki w oparciu o rozpuszczanie przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C wynosi 10:1 lub więcej, 50:1 lub więcej lub 100:1 lub więcej.

W pewnej odmianie wynalazku, związkiem antagonistycznym jest naltrekson lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól. W takich odmianach, nietknięta postać dawki korzystnie uwalnia mniej niż 0,25 mg, korzystnie 0,125 mg lub mniej naltreksonu przez 1 godzinę zgodnie z powyższymi warunkami rozpuszczania. Korzystnie, po manipulowaniu postaci dawki uwalnia 0,25 mg lub więcej naltreksonu przez 1 godzinę w tych samych warunkach.

W pewnej odmianie wynalazku, stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z nietkniętej postaci dawki w oparciu o rozpuszczanie przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37 °C wynosi 10:1 lub więcej, 50:1 lub więcej lub 100:1 lub więcej.

W pewnej odmianie postaci dawki związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci jest przystosowany do uwalniania mniej niż 15% wagowych *in vivo* po 36 godzinach. W pewnej odmianie postaci dawki związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci jest przystosowany do uwalniania mniej niż 8% wagowych *in vivo* po 36 godzinach. W pewnej odmianie postaci dawki związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci jest przystosowany do uwalniania mniej niż 3% wagowych *in vivo* po 36 godzinach. W pewnej odmianie postaci dawki związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci jest przystosowany do uwalniania mniej niż 1% wagowych *in vivo* po 36 godzinach. W pewnej odmianie postaci dawki związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci jest przystosowany do uwalniania mniej niż 0,5% wagowych *in vivo* po 36 godzinach.

Doustna postać dawki według wynalazku zapobiega niewłaściwemu użytkowi związku agonistycznego opioиду. Przy użyciu ujawnionych postaci dawki można dostarczać związek agonistyczny opioиду w doustnej postaci dawki wraz ze związkiem antagonistycznym opioиду, gdzie związek antagonistyczny opioidu jest obecny w postaci która jest zasadniczo nieuwalnialna przy trawieniu, gdy zachowana jest integralność postaci dawki przed rozpoczęciem trawienia, lecz staje się biologicznie dostępna po poddaniu manipulacjom (np., kruszeniu, ucieraniu niszczącemu postać dawki, itp., rozpuszczalniki lub temperatury wyższe niż 45°C).

Doustna postać dawki według wynalazku ogranicza nadużywanie związku agonistycznego opioidu w doustnej postaci dawki, która obejmuje (i) doustnie leczniczo skuteczną ilość związku agonistycznego opioidu i (ii) związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, takiej że postać dawki zapewnia żądany efekt przeciwbólowy i związek antagonistyczny nie blokuje zasadniczo efektu przeciwbólowego związku agonistycznego opioidu, gdy postać dawki podaje się doustnie nietkniętą. W alternatywnych odmianach, efekt związku agonistycznego opioidu jest co najmniej częściowo blokowany, gdy postacią dawki manipuluje się, np., żuje, kruszy lub rozpuszcza w rozpuszczalniku, i podaje doustnie, donosowo, pozajelitowo lub podjęzykowo.

Doustna postać dawki według wynalazku jest stosowana do leczenia bólu i obejmuje dostarczenie doustnej postaci dawki zawierającej związek agonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie i związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci; i doustne podanie nietkniętej doustnej postaci dawki.

Zastosowanie do leczenia bólu u pacjentów doustnych postaci dawek według wynalazku daje mniejszą możliwość nadużywania i obejmuje dostarczenie doustnej postaci dawki zawierającej uwalnialną postać związku agonistycznego opioidu i zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu; i doustne podawanie doustnej postaci dawki do otrzymania poziomu związku agonistycznego w osoczu krwi większego niż minimalne przeciwbólowe stężenie związku agonistycznego opioidu.

Poniżej podano sposoby wytwarzania postaci dawek ujawnionych w wynalazku. Sposób wytwarzania doustnej postaci dawki obejmuje wstępne przetworzenie związku antagonistycznego opioidu aby nadać mu zasadniczą nieuwalnialność; i połączenie wstępne przetworzonego związku antagonistycznego z uwalnialną postacią związku agonistycznego opioidu w sposób zachowujący integralność nieuwalnialnej postaci związku antagonistycznego.

Doustne postaci dawek według wynalazku stosowane są bezpośrednio do preparatów, w których związek agonistyczny i antagonistyczny są wymieszane i nie są oddzielone od siebie w dwu różnych warstwach. Jednakże w pewnych odmianach, związek agonistyczny i związek antagonistyczny są częściowo wymieszane.

Termin "skuteczność przeciwbólowa" jest zdefiniowany dla celów niniejszego wynalazku jako zadowalające zmniejszenie lub eliminacja bólu, wraz z tolerowanym poziomem skutków ubocznych,

jak określa będący człowiekiem pacjent. Zwrot "bez zasadniczego blokowania przeciwbólowego efektu związku agonistycznego opioidu" oznacza, że związek antagonistyczny opioidu nie blokuje efektów związku agonistycznego opioidu w dostatecznym stopniu, aby nie zmniejszyć terapeutycznej skuteczności postaci dawki powodującej znieczulenia. Zwrot "ryzyko nagłego odstawienia" oznacza, że właściwe działanie preparatu nie zależy od konkretnego stosunku związku agonistycznego do związku antagonistycznego lub ich różnego metabolizmu.

Termin "związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci" odnosi się do związku antagonistycznego opioidu, który nie jest uwalniany lub zasadniczo nie jest uwalniany w godzinę po podaniu doustnym nietkniętej postaci dawki zawierającej zarówno związek agonistyczny opioidu i związek antagonistyczny opioidu (to jest, bez manipulacji z nią). Dla celów wynalazku, ilość uwalnianą po doustnym podawaniu nietkniętej postaci dawki można zmierzyć *in vitro* przez rozpuszczanie przez 1 godzinę postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C. Taką postać dawki jest również określana jako zawierająca "zamaskowany związek antagonistyczny".

Chociaż korzystne odmiany według wynalazku obejmują związek antagonistyczny opioidu w postaci całkowicie zapobiegającej uwalnianiu związku antagonistycznego opioidu, wynalazek również obejmuje związek antagonistyczny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci. Termin "zasadniczo nie uwalniany" odnosi się do związku antagonistycznego, który może być uwalniany w małej ilości, jak długo ilość uwalniana nie wpływa lub nie wpływa znacząco na skuteczność przeciwbólową, gdy postać dawki jest podawana doustnie zgodnie z zamierzeniem ludziom.

W pewnej korzystnej odmianie wynalazku, zasadniczo nieuwalnialna postać związku antagonistycznego jest odporna na środki przeczyszczające (np., olej mineralny) użyte do zwalczania opóźnionego przejścia przez okrężnicę i w stanach bezsoczności.

W pewnych odmianach, zasadniczo nieuwalnialna postać związku antagonistycznego opioidu obejmuje związek antagonistyczny opioidu komponowany z jedną lub większą liczbą farmaceutycznie dopuszczalnych substancji hydrofobowych, tak że związek antagonistyczny nie jest uwalniany lub zasadniczo nie jest uwalniany podczas przejścia przez przewód pokarmowy przy podawaniu doustnym zgodnie z zamierzeniem, bez manipulacji z nią.

W pewnych odmianach niniejszego wynalazku, zasadniczo nieuwalnialna postać związku antagonistycznego opioidu jest podatna na mechaniczne, termiczne i/lub chemiczne manipulacje, np., manipulacje przez kruszenie, ucieranie, mielenie, żucie i/lub rozpuszczanie w rozpuszczalniku w połączeniu z ogrzewaniem (np., wyżej niż około 45°C) doustnej postaci dawki. Przy manipulacji, integralność zasadniczo nieuwalnialnej postaci związku antagonistycznego opioidu będzie pogorszona, i związek antagonistyczny opioidu będzie dostępny do uwalniania. W pewnych odmianach, gdy postać dawki jest żuta, kruszona lub rozpuszczana i ogrzewana w rozpuszczalniku, i podawana doustnie, donosowo, pozajelitowo lub podjęzykowo, przeciwbólowy lub euforyczny efekt opioidu jest zmniejszany lub eliminowany. W pewnych odmianach, wpływ związku agonistycznego opioidu jest co najmniej częściowo blokowany przez związek antagonistyczny opioidu. W pewnych innych odmianach, wpływ związku agonistycznego opioidu jest zasadniczo blokowany przez związek antagonistyczny opioidu.

Termin "manipulacje" oznacza dowolną manipulację środkami mechanicznymi, termicznymi i/lub chemicznymi, które zmieniają fizyczne właściwości postaci dawki, np., wyzwalać związek agonistyczny opioidu do natychmiastowego uwalniania, jeśli jest on w postaci do przedłużonego uwalniania, lub powodując, że związek agonistyczny opioidu jest dostępny dla nieodpowiedniego użycia, takiego jak podawanie alternatywną drogą, np., pozajelitową. Manipulacje mogą polegać, np., na kruszeniu, ucieraniu, mieleniu, żuciu, rozpuszczaniu w rozpuszczalniku, ogrzewaniu (np., powyżej około 45°C), lub ich dowolnej kombinacji.

Termin "co najmniej częściowo blokując efekt opioidu" definiuje się dla celów niniejszego wynalazku tak, że związek antagonistyczny opioidu co najmniej znacząco blokuje euforyczny efekt związku agonistycznego opioidu, tym samym zmniejszając możliwość nadużywania związku agonistycznego opioidu w postaci dawki.

W pewnych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu obejmuje cząstki związku antagonistycznego opioidu w powłoce zasadniczo zapobiegającej uwalnianiu związku antagonistycznego. W korzystnej odmianie, powłoka obejmuje jedną lub większą liczbę farmaceutycznie dopuszczalnych substancji hydrofobowych. Powłoka jest korzystnie nieprzepuszczalna dla związku antagonistycznego opioidu zawartego w niej

i jest nierozpuszczalna w układzie pokarmowym, zasadniczo zapobiegając uwalnianiu związku antagonistycznego opioиду, gdy postać dawki jest podawana doustnie zgodnie z zamierzeniem.

Odpowiednio, gdy doustna postać dawki nie jest manipulowana tak, aby pogorszyć integralność powłoki, związek antagonistyczny opioиду zawarty w niej nie będzie zasadniczo uwalniany podczas pierwszej godziny przechodzenia przez układ pokarmowy, a więc nie będzie dostępny dla absorpcji. W pewnych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, substancja hydrofobowa obejmuje polimer celulozowy lub polimer akrylowy nierozpuszczalny w sokach żołądkowych i nieprzepuszczalny dla związku antagonistycznego opioиду.

Termin "cząstki" związku antagonistycznego opioиду, użyty w opisie, odnosi się do granulek, sferoid, kulek lub granulek zawierających związek antagonistyczny opioиду. W pewnych korzystnych odmianach, cząstki związku antagonistycznego opioиду mają około 0,2 do około 2 mm średnicy, korzystniej około 0,5 do około 2 mm średnicy.

W pewnych odmianach niniejszego wynalazku, doustna postać dawki obejmuje ponadto związek antagonistyczny opioidu w postaci pozwalającej na uwalnianie, a więc jest zdolna do uwalniania z doustnej postaci dawki przy podawaniu doustnym, stosunek związku agonistycznego opioidu do uwalnialnej postaci związku antagonistycznego opioidu jest taki, że postać dawki, przy podawaniu doustnym, jest skuteczna przeciwbólowo. Np., gdy związek antagonistyczny opioidu jest powlekany powłoką, która zasadniczo zapobiega jego uwalnianiu, a następnie zmieszany ze związkiem agonistycznym opioidu i prasowany w tabletki, pewna ilość powłok może popękać, wystawiając związek antagonistyczny opioidu na uwalnianie przy doustnym podawaniu.

Korzystnie, związek agonistyczny opioidu przydatny w niniejszym wynalazku można wybrać z grupy obejmującej morfinę, hydromorfon, hydrokodon, oksykodon, kodeinę, leworfanol, meperydynę, metadon i ich mieszaniny. Korzystne przykłady związku antagonistycznego opioidu przydatnego w niniejszym wynalazku obejmują naltrekson, nalokson, nalmefen, cyklazacynę, lewalorfan, ich farmaceutycznie dopuszczalne sole i ich mieszaniny.

Według niniejszego wynalazku, stosunek związku agonistycznego opioidu i związku antagonistycznego opioidu, obecnego w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, wynosi około 1:1 do około 50:1 wagowo, korzystnie około 1:1 do około 20:1 wagowo lub 15:1 do około 30:1. Stosunek wagowy związku agonistycznego opioidu do związku antagonistycznego opioidu, użyty w niniejszym zgłoszeniu, odnosi się mas składników czynnych. Tak więc, np., masa związku antagonistycznego opioidu nie zawiera masy powłoki lub matrycy nadającej związkowi antagonistycznemu opioidu zasadniczą nieuwalnialność, lub innych możliwych zaróbek połączonych z cząstkami związku antagonistycznego. W pewnych korzystnych odmianach, stosunek wynosi około 1:1 do około 10:1 wagowo. Ponieważ związek antagonistyczny opioidu jest w formie zasadniczo nieuwalnialnej, ilość takiego związku antagonistycznego w postaci dawki może się wahać szerzej niż w postaci dawek kombinacji związku agonistycznego/związku antagonistycznego opioidu, gdzie obie są dostępne dla uwalniania przy podawaniu, ponieważ preparat nie zależy od różnic metabolizmu lub klirensu wątrobowego dla poprawnego działania. Ze względów bezpieczeństwa, ilość związku antagonistycznego opioidu obecną w zasadniczo nieuwalnialnej postaci dobiera się tak, aby nie szkodziła człowiekowi nawet przy pełnym uwolnieniu przez manipulację postacią dawki.

W pewnych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, związek agonistyczny opioidu obejmuje hydrokodon, oksykodon lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole i związek antagonistyczny opioidu, obecny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, obejmuje nalokson, naltrekson lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Doustna postać dawki zawierająca związek agonistyczny opioidu w kombinacji z zasadniczo nieuwalnialną postacią związku antagonistycznego opioidu obejmuje, między innymi, tabletki lub kapsułki. Postaci dawek według niniejszego wynalazku mogą obejmować dowolne żądane farmaceutyczne zaróbki znane specjalistom w dziedzinie. Doustne postaci dawek mogą ponadto zapewniać natychmiastowe uwalnianie związku agonistycznego opioidu. W pewnych odmianach, doustne postaci dawek według niniejszego wynalazku zapewniają przedłużone uwalnianie związku agonistycznego opioidu zawartego w niej. Doustne postaci dawek zapewniające przedłużone uwalnianie związku agonistycznego opioidu można wytwarzać zgodnie ze sposobami komponowania/wytwarzania znanymi specjalistom w dziedzinie preparatów farmaceutycznych, np., przez włączenie nośnika przedłużonego uwalniania do matrycy zawierającej zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu; lub przez powlekanie matrycy przedłużonego uwalniania zawierającej związek agonistyczny opioidu i zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu.

Korzyści z odpornej na nadużycie postaci dawki są zwłaszcza duże w powiązaniu z doustnymi postaciami dawek silnych związków agonistycznych opioidów (np., oksykodonu lub hydrokodonu), które stanowią wartościowe środki przeciwbólowe, lecz są podatne na niewłaściwe stosowanie. Jest to szczególnie prawdziwe dla produktów przedłużonego uwalniania związku agonistycznego opioidu, które zawierają dużą dawkę pożądanego związku agonistycznego opioidu do uwalniania w pewnym okresie w każdej jednostce dawki. Nadużywający lek biorą taki produkt przedłużonego uwalniania i kruszą, miela, ekstrahują lub inaczej uszkadzają produkt tak, że pełna zawartość postaci dawki staje się dostępna do natychmiastowej absorpcji. Ponieważ takie manipulacje postaci dawki według wynalazku powodują dostępność związku antagonistycznego opioidu dla absorpcji, przedmiotem niniejszego wynalazku jest środek do udaremnienia takiego niewłaściwego użytku. Ponadto, niniejszy wynalazek zajmuje się ryzykiem przedawkowania u zwykłych pacjentów wskutek efektu "wydalania" pełnej dawki związku agonistycznego opioidu, jeśli produkt zostanie przypadkowo przeżuty lub skruszony.

Termin "przedłużone uwalnianie" definiuje się dla celów niniejszego wynalazku jako uwalnianie związku agonistycznego opioidu z doustnej postaci dawki z taką szybkością, że stężenia (poziomy) we krwi (np., osoczu) utrzymują się w zakresie leczniczym (powyżej minimum skutecznego przeciwbólowego stężenia lub "MEAC") lecz poniżej poziomów toksycznych w okresie 8 do 24 godzin, korzystnie w pewnym okresie charakterystycznym dla preparatu podawanego dwa razy dziennie lub raz dziennie.

Wynalazek zapewnia bezpieczniejszy produkt (np., mniejszą depresję oddechową), jeśli produktu nadużywa się, jak też produkt z mniejszym ryzykiem nadużycia.

W preparacie może być zawarty jeden lub większa liczba związków agonistyczny opioidu i również kolejny lek nieopiodowy. Takie leki nieopiodowe korzystnie zapewniają dodatkowe działanie przeciwbólowe, i obejmują, np., aspirynę, acetaminofen, niesterydowe leki przeciwzapalne ("NSAID"), związki antagonistyczne NMDA, i inhibitory cyklooksygenazy-II ("inhibitory COX-II").

Preparat może zawierać lek nieopiodowy, który zapewnia żądany efekt inny niż działanie przeciwbólowe, np., przeciwkaszlowy, wykrztuśny, obkurczający, lub leki przeciwhistaminowe, i tym podobne.

Dla celów niniejszego wynalazku, termin "związek agonistyczny opioidu" stosuje się wymiennie z terminem "opiod" lub "opiod przeciwbólowy" i powinien obejmować kombinacje więcej niż jednego związku agonistycznego opioidu, i również obejmować zasadę opiodu, mieszane związki agonistyczne-antagonistyczne, związki częściowe agonistyczne, ich farmaceutycznie dopuszczalne sole, ich stereoizomery, etery i estry, i ich mieszaniny.

Dla celów niniejszego wynalazku, termin "związek antagonistyczny opioidu" powinien obejmować kombinacje więcej niż jednego związku antagonistycznego opioidu, i również obejmować zasadę, ich farmaceutycznie dopuszczalne sole, ich stereoizomery, ich etery i estry, i ich mieszaniny.

Wynalazek ujawniony tutaj obejmuje wszystkie farmaceutycznie dopuszczalne sole ujawnionych związków agonistycznych i antagonistycznych opioidów. Farmaceutycznie dopuszczalne sole obejmują między innymi sole metali, takie jak sól sodową, sól potasową, sól cezu i tym podobne; sole metali ziem alkalicznych, takie jak sól wapnia, sól magnezu i tym podobne; sole organicznych amin, takie jak sól trietyloaminy, sól pirydyny, sól pikoliny, sól etanoloaminy, sól trietanolamina, sól dicykloheksyloaminy, sól N,N'-dibenzyletylenodiaminy i tym podobne; sole kwasu nieorganicznego, takie jak chlorowodorek, bromowodorek, siarczan, fosforan i tym podobne; sole kwasów organicznych, takie jak mrówczan, octan, trifluorooctan, maleinian, winian i tym podobne; sulfonian, benzenosulfonian, p-toluenosulfonian, i tym podobne; sole aminokwasów, takie jak arginian, asparaginian, glutaminian i tym podobne.

Pewne związki agonistyczne i antagonistyczne opioidów ujawnione w wynalazku mogą zawierać jeden lub większą liczbę centrów asymetrii, a więc mogą dawać enancjomery, diastereomery i inne formy stereoizomeryczne. Niniejszy wynalazek może również obejmować wszystkie takie możliwe formy, jak też ich racemiczne i rozdzielone formy i ich mieszaniny. Gdy związki opisane w wynalazku zawierają olefinowe podwójne wiązania lub inne centra geometrycznej asymetrii, i jeśli nie powiedziano inaczej, mogą obejmować izomery geometryczne E i Z. Wszystkie tautomery mają być także obejmowane niniejszym wynalazkiem.

Użyty w opisie termin "stereoizomery" jest ogólnym terminem dla wszystkich izomerów indywidualnych cząsteczek, które różnią się tylko orientacją ich atomów w przestrzeni. Obejmuje enancjomery i izomery związków z więcej niż jednym centrum chiralnym, które nie są swoimi lustrzanymi odbiciami (diastereomery).

Termin "centrum chiralne" odnosi się do atomu węgla, z którym są związane cztery różne grupy.

Termin "enancjomer" lub "enancjomeryczny" odnosi się do cząsteczki, która nie nakłada się na swoje lustrzane odbicie, a zatem jest optycznie czynna, gdzie enancjomer skręca płaszczyznę spolaryzowanego światła w jednym kierunku i jego lustrzane odbicie skręca płaszczyznę spolaryzowanego światła w przeciwnym kierunku.

Termin "racemiczny" odnosi się do mieszaniny równych części enancjomerów, która jest optycznie nieczynna.

Termin "rozdzielanie" odnosi się do oddzielania lub zatężania lub zubożania jednej z dwu enancjomerycznych form cząsteczki.

Krótki opis rysunków

Fig. 1 jest graficzną reprezentacją wyników z przykładu 20.

Fig. 2 jest graficzną reprezentacją wyników z przykładu 23.

Fig. 3 jest graficzną reprezentacją wyników z przykładu 24.

Szczegółowy opis wynalazku

Postulowano, że istnieją co najmniej trzy podrodzaje receptorów opioidów, oznaczonych mu, kappa i delta.

W niniejszym wynalazku, receptor mu uważa się za zaangażowany w wytwarzanie nadrdzeniowego działania przeciwbólowego, depresję oddechową, euforię, i zależność fizyczną.

Receptor kappa uważa się za zaangażowany w indukowanie rdzeniowego działania przeciwbólowego, zwężenia źrenic i uspokojenia. Aktywacja receptorów gamma powoduje dysfориę i halucynacje, jak też działanie stymulujące oddechowe i naczyniowo-ruchowe. Receptor różny od receptora mu i oznaczony gamma opisano w mysim nasieniowodzie, Lord, i in. Nature, 1977, 267, 495-99. Uważa się, że związki agonistyczne opioidów wywierają agonistyczne działanie przede wszystkim na receptory mu i w mniejszym stopniu na receptorze kappa. Istnieje kilka leków, które wydają się działać jako związki częściowo agonistyczne na jednym lub innym typie receptora. Takie leki wykazują efekt nasycenia. Takie leki obejmują nalorfinę, propiram i buprenorfinę. Jeszcze inne leki działają jako współzawodniczące związki antagonistyczne na receptory mu i blokują efekty morfinopodobnych leków, wywierając działanie na receptory kappa i omega. Termin związek agonistyczno-antagonistyczny pojawił się dla opisanego takiego mechanizmu działania.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest kontrolowane uwalnianie opioidu przeciwbólowego, podobne w spektrum przeciwbólowym do istniejących opioidowych środków przeciwbólowych o kontrolowanym uwalnianiu, który jest komponowany w celu zmniejszenia i minimalizacji niewłaściwego użycia, nadużycia i zmiany sposobu użycia. W pewnych odmianach, te cechy są nadawane przez włączenie związku antagonistycznego opioidu, takiego jak naltrekson-HCl, który sam jest komponowany w unikalnej matrycy o kontrolowanym uwalnianiu. Właściwości tego preparatu opracowano tak, aby uwalniał związek antagonistyczny w warunkach niewłaściwego użycia lub manipulacji, jednak pomijalna ilość związku antagonistycznego będzie uwalniana (ilość nie wpływająca na działanie przeciwbólowe odczuwane przez pacjenta) w przepisanych warunkach stosowania.

W pewnej odmianie wynalazku, uwalnianie antagonistycznego składnika preparatu wyraża się w kategoriach stosunku uwalniania osiąganego po manipulacji, np., przez kruszenie lub żucie, w odniesieniu do ilości uwalnianego z nietkniętego preparatu. Stosunek wyraża się jako [pokruszone]/[całe], i jest pożądane, aby ten stosunek miał wartość liczbową co najmniej 4:1 lub więcej (uwalnianie po skruszeniu w czasie 1 godziny/uwalnianie z nietkniętego w czasie 1 godziny). Gdy związkiem antagonistycznym jest naltrekson, korzystnie nietknięta postać dawki uwalnia mniej niż 0,25 mg, korzystnie 0,125 mg lub mniej w czasie 1 godziny, przy 0,25 mg lub większej ilości naltreksonu uwalnianego po 1 godzinie, gdy postać dawki jest kruszona lub żuta. Otrzymywanie tych wartości opisano w przykładach 17, 18 i 19.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest doustna postać dawki związku agonistycznego opioidu przydatna do zmniejszania możliwości nadużywania związku agonistycznego opioidu zawartego w niej. Niniejszy wynalazek obejmuje doustną postać dawki zawierającą doustnie leczniczo skuteczną ilość związku agonistycznego opioidu w kombinacji ze związkiem antagonistycznym opioidu. Związek antagonistyczny opioidu jest obecny w zasadniczo nieuwalnialnej postaci.

W pewnych korzystnych odmianach, związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci obejmuje cząstki związku antagonistycznego opioidu powlekane powłoką zasadniczo zapobiegającą jego uwalnianiu. W korzystnej odmianie, taka powłoka otacza cząstki związku antago-

nistycznego i jest nieprzepuszczalna dla leku i nierozpuszczalna w układzie pokarmowym. Gdy postać dawki według niniejszego wynalazku jest podawana doustnie ludziom, związek antagonistyczny opioиду nie jest zasadniczo uwalniany z powłoki i nie jest więc dostępny dla absorpcji w ciele. Tak więc, związek antagonistyczny opioиду, chociaż obecny w postaci dawki, nie blokuje zasadniczo skuteczności przeciwbólowej związku agonistycznego opioиду. Jednakże, jeśli doustna postać dawki według niniejszego wynalazku jest manipulowana, pogarszając integralność powłoki, związek antagonistyczny opioidu zawarty w niej będzie dostępny co najmniej częściowo blokując wpływ związku agonistycznego opioidu. Ta charakterystyka zmniejsza możliwość nadużywania lub zmiany sposobu użycia związku agonistycznego opioidu w doustnej postaci dawki. Np., jeśli próbuje się nadużyć lek zawarty w doustnej postaci dawki według niniejszego wynalazku przez, np., żucie, kruszenie, mielenie lub rozpuszczanie w rozpuszczalniku z ogrzewaniem (np., powyżej około 45°C do około 50°C), powłoka zostanie uszkodzona i nie będzie dłużej zapobiegała uwolnieniu związku antagonistycznego opioidu. Przy podawaniu, związek antagonistyczny opioidu będzie uwalniany i znacząco zablokuje euforyczny efekt związku agonistycznego opioidu.

W pewnej odmianie wynalazku, stosunek związku agonistycznego opioidu do powlekanego związku antagonistycznego opioidu jest taki, że gdy doustna postać dawki jest manipulowana z pogorszeniem integralności powłoki powodującej zasadniczą nieuwalnialność związku antagonistycznego opioidu, efekt euforyczny związku agonistycznego będzie zablokowany przez związek antagonistyczny opioidu przy nadużyciu przez człowieka doustnie, pozajelitowo, donosowo lub podjęzykowo. W pewnych korzystnych odmianach wynalazku, euforyczny efekt związku agonistycznego opioidu będzie zablokowany związkiem antagonistycznym opioidu przy nadużyciu pozajelitowo lub podjęzykowo.

Niniejszy wynalazek również obejmuje doustną postać dawki, która obejmuje uwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu, wraz ze związkiem agonistycznym opioidu i powlekanymi cząstkami związku antagonistycznego opioidu, przy czym stosunek związku agonistycznego do niepowlekanego związku antagonistycznego opioidu jest taki, że przy podawaniu doustnym zgodnie z zamierzeniem, doustna postać dawki jest skuteczna przeciwbólowo.

W pewnych innych odmianach niniejszego wynalazku, związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci obejmuje związek antagonistyczny opioidu zdyspergowany w matrycy, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalnialny, gdzie matryca obejmuje jedną lub większą liczbę farmaceutycznie dopuszczalnych substancji hydrofobowych. Związek antagonistyczny nie jest zasadniczo uwalniany z matrycy, tak więc nie jest udostępniany do absorpcji podczas przejścia przez układ pokarmowy.

W pewnych innych odmianach niniejszego wynalazku, związek antagonistyczny opioidu w matrycy, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalnialny, obejmuje związek antagonistyczny opioidu zdyspergowany w wytłaczanej z roztopu matrycy, gdzie matryca obejmuje jeden lub większą liczbę farmaceutycznie dopuszczalnych substancji hydrofobowych.

W korzystnej odmianie, związki agonistyczne opioidów przydatne w niniejszym wynalazku obejmują między innymi al-fentanil, allilprodynę, alfaprodynę, anilerydynę, benzylomorfinę, bezitramid, buprenorfinę, butorfanol, klonitazen, kodeinę, desomorfinę, dekstromoramid, dezocynę, diampromid, dia-morfon, dihydrokodeinę, dihydromorfinę, dimenoksadol, dimepheptanol, dimetylotiambuten, maślan dioksafetylu, dipipanon, eptazocynę, etoheptazynę, etylometylotiambuten, etylomorfinę, etonitazen, etorfinę, dihydroetorfinę, fentanil i pochodne, heroinę, hydrokodon, hydromorfon, hydroksypetydynę, izometa-don, ketobemidon, leworfanol, lewofenacylmorfan, lofantanil, meperydynę, meptazynol, metazocynę, metadon, metopon, morfinę, myrofinę, narceinę, nikomorfinę, norleworfanol, normetadon, nalorfinę, nalbufen, normorfinę, norpipanon, opium, oksykodon, oksymorfon, papaweretum, pentazocynę, fenadokson, fenomorfan, fenazocynę, fenoperidynę, piminodynę, piritramid, profeptazynę, promedol, properydynę, propoksyfen, sufentanil, i tilidynę, tramadol, mieszaniny dowolnych z powyższych, sole dowolnych z powyższych, i tym podobnych. W pewnych odmianach, ilość związku agonistycznego opioidu w zastrzeganej opioidowej kompozycji może wynosić około 75 ng do 750 mg.

W pewnych korzystnych odmianach, związek agonistyczny opioidu wybiera się z grupy obejmującej hydrokodon, morfinę, hydromorfon, oksykodon, kodeinę, leworfanol, meperydynę, metadon, oksymorfon, buprenorfinę, fentanil i jego pochodne, dipipanon, heroinę, tramadol, etorfinę, dihydroetorfinę, butorfanol, leworfanol, lub ich sole lub ich mieszaniny. W pewnych korzystnych odmianach, związkiem agonistycznym opioidu jest oksykodon lub hydrokodon. Jednakowo znoszące ból dawki tych opioidów, w porównaniu z 15 mg dawką hydrokodonu, przedstawiono w tablicy 1 poniżej:

T a b l i c a 1
Jednakowo znoszące ból dawki opioidów

Opioid	Obliczona dawka (mg)
Oksykodon	13,5
Kodeina	90,0
Hydrokodon	15,0
Hydromorfon	3,375
Leworfanol	1,8
Meperydyna	135,0
Metadon	9,0
Morfina	27,0

Chociaż hydrokodon i oksykodon są skuteczne w zwalczaniu bólu, nastąpił wzrost ich nadużywania przez osoby, które są psychologicznie uzależnione od opioidów lub które niewłaściwie używają opioidów z powodów nieleczniczych. Dotychczasowe doświadczenie z innymi opioidami wskazało na zmniejszoną możliwość nadużywania, gdy opioidy podaje się w kombinacji ze związkiem antagonistycznym narkotyku, zwłaszcza u pacjentów, którzy wcześniej byli w nałogu. Weinhold LL, i in. Buprenorphine Alone and in Combination with Naltrexone in Non-Dependent Humans, Drug and Alcohol Dependence 1992; 30:263-274; Mendelson J., i in., Buprenorphine and Naloxone Interactions in Opiate-Dependent Volunteers, Clin Pharm Ther. 1996; 60:105-114; obie dołączane niniejszym jako odnośniki. Te kombinacje, jednakże, nie zawierają związku antagonistycznego opioidu, który jest w zasadniczo nieuwalnialnej postaci. Związek antagonistyczny opioidu jest raczej uwalniany w układzie pokarmowym przy podawaniu doustnym, i staje się dostępny dla absorpcji, w oparciu o fizjologię gospodarza mającą różny metabolizm związku agonistycznego i związku antagonistycznego i blokującą efekty związku agonistycznego.

Hydrokodon jest półsyntetycznym narkotykiem przeciwbólowym i przeciwkaszlowym z różnorodnym działaniem na centralny układ nerwowy i układ trawienny. Chemicznie, hydrokodon jest 4,5-epoksy-3-metoksy-17-metylomorfinan-6-onem, i jest również znany jako dihydrokodeinon. Jak inne opioidy, hydrokodon może wywoływać uzależnienie i może dawać lekozależność typu morfinowego. W nadmiernych dawkach hydrokodon, jak inne pochodne opium, będzie hamował oddychanie.

Doustny hydrokodon jest również dostępny w Europie (Belgia, Niemcy, Grecja, Włochy, Luksemburg, Norwegia i Szwajcaria) jako środek przeciwkaszlowy. Pozajelitowy preparat jest również dostępny w Niemczech jako środek przeciwkaszlowy. Do stosowania jako środek przeciwbólowy, biwinian hydrokodonu jest dostępny w handlu w Stanach Zjednoczonych Ameryki tylko jako stała kombinacja z nieopiatowymi lekami (to jest, ibuprofenem, acetaminofenem, aspiryną, itp.) dla łagodzenia umiarkowanego lub umiarkowanie ostrego bólu.

Zwykła postać dawki hydrokodonu znajduje się w kombinacji z acetaminofenem, i jest dostępna w handlu, np., jako Lortab® w Stanach Zjednoczonych Ameryki z UCB Pharma, Inc. jako tabletki 2,5/500 mg, 5/500 mg, 7,5/500 mg i 10/500 mg hydrokodonu/acetaminofenu. Tabletki są również dostępne w stosunku 7,5 mg biwinianu hydrokodonu i 650 mg acetaminofenu; oraz 7,5 mg biwinianu hydrokodonu i 750 mg acetaminofenu. Hydrokodon w kombinacji z aspiryną podaje się w doustnej postaci dawki dorosłym, ogólnie 1-2 tabletki co 4-6 godzin stosownie do potrzeb dla złagodzenia bólu. Postać tabletki to 5 mg biwinianu hydrokodonu i 224 mg aspiryny z 32 mg kofeiny; lub 5 mg biwinianu hydrokodonu i 500 mg aspiryny. Względnie nowy preparat obejmuje biwinian hydrokodonu i ibuprofen. Vicoprofen®, dostępny w handlu w Stanach Zjednoczonych Ameryki z Knoll Laboratories, jest tabletką zawierającą 7,5 mg biwinianu hydrokodonu i 200 mg ibuprofenu. Niniejszy wynalazek obejmuje wszystkie takie preparaty, z dołączeniem cząstek związku antagonistycznego opioidu powlekanych powłoką, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalnialny.

Oksykodon, chemicznie znany jako 4,5-epoksy-14-hydroksy-3-metoksy-17-metylomorfinan-6-on, jest związkiem agonistycznym opioidu, którego główne lecznicze działanie to działanie przeciwbólowe. Inne lecznicze efekty oksykodonu obejmują anksjolizę, euforię i odczucie rozluźnienia. Dokładny mechanizm jego przeciwbólowego działania nie jest znany, lecz konkretne receptory opioidów centralnego

układu nerwowego CNS dla endogennych związków z podobną do opioidów aktywnością zidentyfikowano w mózgu i rdzeniu kręgowym i grają one rolę w efekcie przeciwbólowym tego leku.

Oksykodon jest dostępny w handlu w Stanach Zjednoczonych Ameryki, np., jako Oxycontin® z Purdue Pharma L.P. jako tabletki o kontrolowanym uwalnianiu do doustnego podawania zawierające 10 mg, 20 mg, 40 mg lub 80 mg chlorowodoru oksykodonu, i jako OxyIR™, również z Purdue Pharma L.P., jako kapsułki natychmiastowego uwalniania zawierające 5 mg chlorowodoru oksykodonu. Niniejszy wynalazek obejmuje wszystkie takie preparaty, z włączeniem związku antagonistycznego opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci.

W korzystnej odmianie, związek antagonistyczny opioidu według niniejszego wynalazku obejmuje naltrekson, nalmeften, cyklazacynę, lewalorfan i ich mieszaniny. W pewnych korzystnych odmianach, związek antagonistyczny opioidu to nalokson lub naltrekson. W pewnych odmianach, ilość związku antagonistycznego opioidu, obecnego w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, może wynosić około 10 ng do 275 mg.

Nalokson jest związkiem antagonistycznym opioidu, który jest niemal pozbawiony efektów związku agonistycznego. Podskórne dawki do 12 mg naloksonu nie powodują widocznych subiektywnych efektów, i 24 mg naloksonu powoduje tylko niewielką senność. Małe dawki (0,4-0,8 mg) naloksonu podawane śródmięśniowo lub dożylnie ludziom zapobiegają lub szybko cofają efekty morfinopodobnego związku agonistycznego opioidu. Opisano, że 1 mg naloksonu dożylnie zupełnie blokuje wpływ 25 mg heroiny. Efekty naloksonu są widoczne niemal natychmiast po dożylnym podawaniu. Opisano, że lek jest absorbowany po doustnym podawaniu, lecz metabolizowany do nieczynnej formy gwałtownie w pierwszym przejściu przez wątrobę, tak że opisano, że ma znacząco niższą siłę niż przy podawaniu pozajelitowym. Opisano, że doustna dawka większa niż 1 g była niemal zupełnie metabolizowana w mniej niż 24 godziny. Opisano, że 25% naloksonu podawanego podjęzykowo ulega absorpcji. Weinberg, i in., Sublingual Absorption of selected Opioid Analgesics, Clin Pharmacol Ther. (1988); 44:335-340.

Inne związki antagonistyczne opioidów, np., cyklazocynę i naltrekson, z których oba mają podstawienia cyklopropylometylowe na atomie azotu, zachowują wiele skuteczności przy doustnej drodze i ich czasy trwania działania są znacznie dłuższe, osiągając 24 godziny po doustnym dawkowaniu.

Przy leczeniu pacjentów poprzednio uzależnionych od opioidów, naltrekson stosowano w wielkich doustnych dawkach (ponad 100 mg) dla zapobiegania euforogennym efektom związków agonistycznych opioidów. Opisano, że naltrekson wywiera silną preferencyjną blokadę działania przeciwko miejscom mu względem delta. Naltrekson jest znany jako syntetyczny krewny oksymorfonu bez właściwości związku agonistycznego opioidu, i różni się strukturą od oksymorfonu zastąpieniem grupy metylowej umiejscowionej na atomie azotu oksymorfonu grupą cyklopropylometylową. Chlorowodorek naltreksonu jest rozpuszczalny w wodzie do około 100 mg/cm³. Farmakologiczne i farmakokinetyczne właściwości naltreksonu oceniono w wielu studiach na zwierzętach i klinicznych. Patrz, np., Gonzalez JP, i in. Naltrexone: A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of Opioid Dependence. Drugs 1988; 35:192-213, dołączany niniejszym jako odnośnik. Po doustnym podawaniu, naltrekson jest gwałtownie absorbowany (w czasie 1 godziny) i ma doustną dostępność biologiczną w zakresie 5-40%. Wiązanie białka przez naltrekson wynosi w przybliżeniu 21% i objętość dystrybucyjna po podawaniu pojedynczej dawki wynosi 16,1 l/kg.

Naltrekson jest dostępny w handlu w tabletkach (Revia®, DuPont) do leczenia uzależnienia od alkoholu i do blokowania egzogennie podawanych opioidów. Patrz, np., Revia (naltrexone hydrochloride tablets), Physician's Desk Reference wyd. 51, Montvale, NJ. "Medical Economics" 1997; 51:957-959. Dawka 50 mg Revia® blokuje efekty farmakologiczne 25 mg dożylnie podawanej heroiny przez czas do 24 godzin.

Wiadomo, że naltrekson podawany z morfiną, heroiną lub innymi opioidami w sposób przewlekły, blokuje rozwój zależności fizycznej od opioidów. Sądzi się, że sposób, w który naltrekson blokuje efekty heroiny, to współzawodniczące wiązanie na receptorach opioidów. Naltrekson zastosowano do leczenia uzależnienia narkotycznego przez kompletne blokowanie efektów opioidów. Stwierdzono, że najkorzystniejsze stosowanie naltreksonu na uzależnienie narkotyczne dotyczy uzależnionych od narkotyków mających dobre prognozy, jako część wyczerpującego programu zawodowego lub rehabilitacyjnego obejmującego kontrolę behawioralną lub inne sposoby zwiększania podatności. Do leczenia uzależnienia od narkotyków naltreksonem, pożądane jest, aby pacjent był wolny od opioidów przez co najmniej 7-10 dni. Początkowa dawka naltreksonu dla takich celów wynosi typowo około 25 mg, i jeśli nie ma objawów odstawienia, dawkę można zwiększyć do 50 mg dziennie. Uważa się, że dzienna

dawka 50 mg daje odpowiednią kliniczną blokadę działania pozajelitowo podawanych opioidów. Naltreksonu użyto również do leczenia alkoholizmu jako środek pomocniczy z metodami społecznymi i psycholeczniczymi.

W pewnych odmianach niniejszego wynalazku, stosunek związku agonistycznego opioidu do zasadniczo nieuwalnialnej postaci związku antagonistycznego opioidu w doustnej postaci dawki jest taki, że wpływ związku agonistycznego opioidu jest co najmniej częściowo blokowany, gdy postać dawki jest żuta, kruszona lub rozpuszczona w rozpuszczalniku i ogrzewana, i podawana doustnie, donosowo, pozajelitowo lub podjęzykowo. Ponieważ doustna postać dawki według niniejszego wynalazku, przy podawaniu właściwie zgodnie z zamierzeniem, nie będzie zasadniczo uwalniała związku antagonistycznego opioidu, ilość takiego związku antagonistycznego może się wahać szerzej niż gdy związek antagonistyczny opioidu jest dostępny do uwalniania do układu pokarmowego przy doustnym podawaniu. Ze względów bezpieczeństwa, ilość związku antagonistycznego obecna w zasadniczo nieuwalnialnej postaci nie powinna być szkodliwa dla ludzi nawet po pełnym uwolnieniu. Stosunek konkretnego związku agonistycznego opioidu do związku antagonistycznego można określić bez zbędnych eksperymentów przez specjalistę w dziedzinie.

W pewnych odmianach niniejszego wynalazku, stosunek związku agonistycznego opioidu i związku antagonistycznego opioidu, obecnego w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, wynosi około 1:1 do około 50:1 wagowo, korzystnie około 1:1 do około 20:1 wagowo. W pewnych korzystnych odmianach, stosunek wynosi około 1:1 do około 10:1 wagowo. W korzystnej odmianie wynalazku, związek agonistyczny opioidu obejmuje oksykodon lub hydrokodon i jest obecny w ilości około 15-45 mg i związek antagonistyczny opioidu obejmuje naltrekson i jest obecny w ilości około 0,5-5 mg.

Doustna postać dawki według niniejszego wynalazku może ponadto obejmować, poza związkiem agonistycznym opioidu i związkiem antagonistycznym, jeden lub większą liczbę leków, które mogą lub nie mogą działać z nimi synergicznie. Tak więc, w pewnych odmianach, kombinacja dwu związków agonistycznych opioidów może być zawarta w postaci dawki, poza związkiem antagonistycznym opioidu. Np., postać dawki może obejmować dwa związki agonistyczne opioidów mające różne właściwości, takie jak czas półtrwania, rozpuszczalność, siłę, i kombinację dowolnych z powyższych. W kolejnych odmianach, zawiera jeden lub większą liczbę związków agonistycznych opioidu i ponadto również lek nieopiodowy, poza związkiem antagonistycznym opioidu. Takie leki nieopiodowe będą korzystnie zapewniały dodatkowe działanie przeciwbólowe, i obejmują one, np., aspirynę, acetaminofen; niesterydowe leki przeciwzapalne ("NSAIDS"), np., ibuprofen, ketoprofen, itp.; związki antagonistyczne receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA), np., morfinan taki jak dekstrometorfan lub dekstrorfan, lub ketaminę; inhibitory cyklooksygenazy-II ("inhibitory COX-II"); i/lub związki antagonistyczne receptora glicyny.

W pewnych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, wynalazek pozwala na stosowanie niższych dawek opioidu przeciwbólowego dzięki dołączeniu dodatkowego związku nieagonistycznego opioidu, takiego jak NSAID lub inhibitor COX-2. Stosując mniejsze ilości jednego lub obu leków, osłabia się skutki uboczne związane ze skutecznym zwalczaniem bólu u ludzi.

Odpowiednie niesterydowe środki przeciwzapalne, w tym ibuprofen, diklofenak, naproksen, benoksaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, flubufen, ketoprofen, indoprofen, piroprofen, karprofen, oksaprozyna, pramoprofen, muroprofen, trioksaprofen, suprofen, aminoprofen, kwas tiaprofenowy, fluprofen, kwas bukloksowy, indometacyna, sulindak, tolmetyna, zomepiral, tiopinak, zidometacyna, acemetacyna, fentiazak, klidanak, okspinak, kwas mefenaminowy, kwas meklofenaminowy, kwas flufenaminowy, kwas nifluminowy, kwas tolfenaminowy, diflurisał, flufenisał, piroksydam, sudoksydam lub izoksydam, i tym podobne. Przydatne dawki tych leków są dobrze znane specjalistom w dziedzinie.

Związki antagonistyczne receptora N-metylo-D-asparagianinu (NMDA) są dobrze znane w dziedzinie i obejmują, np., morfinany, takie jak dekstrometorfan lub dekstrorfan, ketamina, d-metadon lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole. Dla celów niniejszego wynalazku, termin "związek antagonistyczny NMDA" ma również obejmować leki blokujące główne wewnątrzkomórkowe konsekwencje aktywacji receptora NMDA, np. gangliozyd, taki jak GM₁ lub GT_{1b}, fenotiazynę taką jak tri-fluoperazyna lub naftalenosulfonamid, taki jak N-(6-aminoheksylo)-5-chloro-1-naftalenosulfonamid. Twierdzi się, że te leki hamują rozwój tolerancji i/lub uzależnienia na leki uzależniające, np., narkotyczne środki przeciwbólowe, takie jak morfina, kodeina, itp. w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5321012 i 5556838 (oba Mayera, i in.), i leczą przewlekły ból w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5502058 (Mayer, i in.), z których wszystkie są dołączane niniejszym jako odnośniki.

Związek antagonistyczny NMDA może być dołączany sam, lub w kombinacji z lokalnym anestetykiem, takim jak lidokaina, jak opisano w opisach patentowych Mayera i in..

Terapia przewlekłego bólu przez stosowanie związków antagonistycznych receptora glicyny i identyfikację takich leków opisano w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5514680 (Weber i in.), dołączanym niniejszym jako odnośnik.

Inhibitory COX-2 opisano w dziedzinie i znanych jest wiele chemicznych struktur powodujących inhibicję cyklooksy-genazy-2. Inhibitory COX-2 opisują, np., opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5616601, 5604260, 5593994, 5550142, 5536752, 5521213, 5475995, 5639780, 5604253, 5552422, 5510368, 5436265, 5409944 i 5130311, z których wszystkie są dołączane niniejszym jako odnośniki. Pewne korzystne inhibitory COX-2 obejmują celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulid (CGP-2S238), meloksykam, kwas 6-metoksy-2-naft-ylooctowy (6-MNA), MK-966 (również znany jako Vioxx), nabumeton (prolek dla 6-MNA), nimesulid, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; lub ich kombinacje. Poziomy dawek inhibitora COX-2 rzędu od około 0,005 mg do około 140 mg na kilogram wagi ciała dziennie są leczniczo skuteczne w kombinacji z opioidowym środkiem przeciwbólowym. Alternatywnie, około 0,25 mg do około 7 g na pacjenta dziennie inhibitora COX-2 jest podawana w kombinacji z opioidowym środkiem przeciwbólowym.

W kolejnych odmianach, można włączać lek nieopiodowy, który zapewnia żądany efekt inny niż działanie przeciwbólowe, np., przeciwkaszlowy, wykrztuśny, obkurczający, przeciwhistaminowy, lokalnie znieczulający, i tym podobny.

Wytwarzanie związku antagonistycznego opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci:

W pewnych odmianach niniejszego wynalazku, związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci można wytwarzać łącząc związek antagonistyczny z jedną lub większą liczbą farmaceutycznie dopuszczalnych substancji hydrofobowych. Np., cząstki związku antagonistycznego opioidu można powlekać powłoką zasadniczo zapobiegającą uwalnianiu związku i antagonistycznego, zawierającą substancję (substancje) hydrofobową. Innym przykładem będzie związek antagonistyczny opioidu, który jest zdyspergowany w matrycy powodującej, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalnialny, przy czym matryca zawiera substancję (substancje) hydrofobowe. W pewnych odmianach, farmaceutycznie dopuszczalna substancja hydrofobowa obejmuje polimer celulozy wybrany z grupy obejmującej etylocelulozę, octan celulozy, propionian celulozy (o niższej, średniej lub wyższej masie cząsteczkowej), octano-propionian celulozy, octano-maślan celulozy, octano-ftalan celulozy i trioctan celulozy. Przykładem etylocelulozy jest etyloceluloza mająca zawartość etoksyli od 44 do 55%. Etylocelulozę można stosować w postaci roztworu alkoholowego.

W pewnych innych odmianach, substancje hydrofobowych obejmuje poli(kwas mlekowy), poli(kwas glikolowy) lub kopolimer kwasu mlekowego i kwasu glikolowego.

W pewnych odmianach, substancje hydrofobowe mogą obejmować polimer celulozowy wybrany z grupy obejmującej eter celulozy, ester celulozy, etero-ester celulozy i celulozę. Polimery celulozowe mają stopień podstawienia, D.S., na jednostce anhydroglukozowej, od ponad zerowego do 3 włącznie. Przez stopień podstawienia rozumie się średnią liczbę grup hydroksylowych obecnych na jednostce anhydroglukozowej tworzącej polimer celulozy, zastąpionych grupą podstawiającą. Reprezentatywne materiały obejmują polimer wybrany z grupy obejmującej acylan celulozy, diacylan celulozy, triacylan celulozy, octan celulozy, dioctan celulozy, trioctan celulozy, alkanylany mono-, di- i tricelulozy, aroilany mono-, di- i tricelulozy, oraz alkenylany mono-, di- i tricelulozy. Przykładowe polimery obejmują octan celulozy mający D.S. i zawartość acetylu do 21%; octan celulozy mający zawartość acetylu od 32 do 39,8%; octan celulozy mający D.S. od 1 do 2 i zawartość acetylu od 21 do 35%; octan celulozy mający D.S. od 2 do 3 i zawartość acetylu od 35 do 44,8%.

Konkretniejsze polimery celulozowe obejmują propionian celulozy mający D.S. 1,8 i zawartość propylu od 39,2 do 45 oraz zawartość hydroksylu od 2,8 do 5,4%; octano-maślan celulozy mający D.S. 1,8, zawartość acetylu od 13 do 15% i zawartość butyrylu od 34 do 39%; octano-maślan celulozy mający zawartość acetylu od 2 do 29%, zawartość butyrylu od 17 do 53% i zawartość hydroksylu od 0,5 do 4,7%; triacylan celulozy mający D.S. od 2,9 do 3, taki jak trioctan celulozy, triwalerianian celulozy, trilaurynian celulozy, tripalmitynian celulozy, trisukcynian celulozy i trioktanian celulozy; diacylany celulozy mające D.S. od 2,2 do 2,6 takie jak disukcynian celulozy, dipalmitynian celulozy, dioktanian celulozy, dipentanian celulozy i współestry celulozy, takie jak octano-maślan celulozy, octano-oktaniano-maślan celulozy i octano-propionian celulozy.

Dodatkowe polimery celulozowe przydatne do wytwarzania związku antagonistycznego opioиду w zasadniczo nieualnialnej postaci obejmują octan acetaldehydo-dimetylocelulozy, octanoetylokarbaminian celulozy, octanometylokarbaminian celulozy, i octan celulozy octan dimetyloaminocelulozy.

Polimer akrylowy przydatny w wytwarzaniu związku antagonistycznego opioidu w zasadniczo nieualnialnej postaci obejmuje, między innymi, żywice akrylowe obejmujące kopolimery zsyntetyzowane z estrów kwasów akrylowych i metakrylowych (np., kopolimer niższego alkilowego estru kwasu akrylowego i niższego alkilowego estru kwasu metakrylowego) zawierające i około 0,02 do 0,03 mol grupy tri(niższy alki)amoniowej na mol użytych monomerów akrylowych i metakrylowych. Przykładem odpowiedniej żywicy akrylowej jest polimer wytwarzany przez Rohm Pharma GmbH i sprzedawany pod nazwą handlową Eudragit® RS. Eudragit® RS30D jest korzystny. Eudragit® RS jest nierozpuszczalnym w wodzie kopolimerem akrylanu etylu (EA), metakrylanu metylu (MM) i chlorek metakrylanu trimetyloamonometylu (TAM), w którym stosunek molowy TAM do pozostałych składników (EA i MM) wynosi 1:40. Żywice akrylowe, takie jak Eudragit® RS można stosować w postaci wodnej zawiesiny.

W pewnej odmianie wynalazku, polimer akrylowy można wybra z grupy obejmującej kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego, kopolimery metakrylanu metylu, metakrylany etoksyetylul, metakrylan cyjanoetylul, poli(kwas akrylowy), poli(kwas metakrylowy), kopolimer alkiloamidu kwasu metakrylowego, i poli(metakrylan metylu), polimetakrylan, kopolimer poli(metakrylanu metylu), poliakrylamid, kopolimer metakrylanu aminoalkilu, poli(bezwodnik kwasu metakrylowego), oraz kopolimery metakrylanu glicydylu.

Gdy związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieualnialnej postaci obejmuje cząstki związku antagonistycznego opioidu powlekane powok, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieualnialny, i gdy polimer celulozowy lub polimer akrylowy stosuje się w wytwarzaniu kompozycji powłoki, odpowiednie plastyfikatory, np., cytrynian trietyloacetylul i/lub cytrynian tributylloacetylul można również mieszać z polimerem. Powłoka może również zawierać dodatki, takie jak srodki barwiące, talk i/lub stearynian magnezu, które są dobrze znane w dziedzinie powłok.

Kompozycj powlekającą można stosować na cząstki związku antagonistycznego opioidu przez natryskiwanie jej na cząstki stosując odpowiednie znane urządzenia spryskujące. Np., można stosować system złoża fluidalnego Wuster, w którym strumień powietrza, wstrzykiwany od spodu, fluidyzuje powlekany materiał i powoduje osuszanie, podczas gdy materiał jest spryskiwany powok nierozpuszczalnego polimeru. Grubości powłoki będą zależały od charakterystyki konkretnej użytej kompozycji powlekającej. Jednakże, w możliwościach specjalisty w dziedzinie mieści się określenie przez zwykłe eksperymenty optymalnej grubości konkretnej powłoki koniecznej dla konkretnej postaci dawki według niniejszego wynalazku.

Farmaceutycznie dopuszczalne substancje hydrofobowe przydatne do wytwarzania związku antagonistycznego opioidu w zasadniczo nieualnialnej postaci obejmuje biodegradujcy polimer zawierający poli(kwas mlekowy/glikolowy) ("PLGA"), a polilaktyd, poliglikolid, polibezwodnik, poliortoester, polýkaprolaktony, polifosfazeny, polisacharydy, białkowe polimery, poliestry, polidioksanon, poliglukonian, kopolimery kwasu mlekowego i tlenku etylenu, poli(hydroksymaślan), polifosfoester lub mieszaniny dowolnych z nich.

W pewnych odmianach, biodegradujcy polimer obejmuje poli(kwas mlekowy/glikolowy), kopolimer kwasu mlekowego i kwasu glikolowego, mający mas cząsteczkową około 2000 do około 500000 daltonów. Stosunek kwasu mlekowego do kwasu glikolowego wynosi od około 100:0 do około 25:75, z korzystny stosunkiem kwasu mlekowego do kwasu glikolowego 65:35.

Poli(kwas mlekowy/glikolowy) można wytwarzać w procedurze opisanej w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4293539 (Ludwig i in.), którego opis wacza się niniejszym jako odnośnik w całości. W skrócie, Ludwig wytwarza kopolimer przez kondensacj kwasu mlekowego i kwasu glikolowego w obecności łatwo usuwanego katalizatora polimeryzacji (np., mocnej kwasowej żywicy jonowymiennej takiej jak Dowex HCR-W2-H). Ilości katalizatora nie jest krytyczna dla polimeryzacji, lecz typowo wynosi od około 0,01 do około 20 części wagowych w odniesieniu do łącznej masy połączanego kwasu mlekowego i kwasu glikolowego. Reakcj polimeryzacji można prowadzi bez rozpuszczalników w temperaturze od około 100°C do około 250°C przez około 48 do około 96 godzin, korzystnie pod zmniejszonym ciśnieniem dla ułatwienia usuwania wody i produktów ubocznych. Poli(kwas mlekowy/glikolowy) odzyskuje się nastepnie przescaczajc stopioną mieszaninę reakcyjną i organiczny rozpuszczalnik, taki jak dichlorometan lub aceton i nastepnie przescaczaj dla usunięcia katalizatora.

Gdy wytworzy się związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci, można go połączyć ze związkiem agonistycznym opioidu, wraz z konwencjonalnymi zaróbkami, znanymi w dziedzinie, dla wytworzenia doustnej postaci dawki według niniejszego wynalazku.

W pewnych korzystnych odmianach według wynalazku, doustną postacią dawki jest kapsułka lub tabletki. Przy komponowaniu w tabletkę, związek antagonistyczny i agonistyczny opioidu można połączyć z jednym lub większą liczbą obojętnych, nietoksycznych farmaceutycznych zaróbk, które są odpowiednie do wytwarzania tabletek. Takie zaróbki obejmują, np., obojętny rozcieńczalnik, taki jak laktoza; środki granulujące i dezintegrujące, takie jak skrobia kukurydziana; środki wiążące, takie jak skrobia; i środki smarujące, takie jak stearynian magnezu.

Doustną postać dawki według niniejszego wynalazku można komponować z uzyskaniem natychmiastowego uwalniania związku agonistycznego opioidu zawartego w niej. Jednakże w innych odmianach wynalazku, doustna postać dawki zapewnia przedłużone uwalnianie związku agonistycznego opioidu.

W pewnych odmianach, doustne postaci dawek dające przedłużone uwalnianie związku agonistycznego opioidu można wytwarzać mieszając związek antagonistyczny opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci ze związkiem agonistycznym i żądanymi farmaceutycznymi zaróbkami z wytworzeniem tabletki, a następnie powlekają tabletkę powłoką dającą tabletkę przedłużonego uwalniania.

W pewnej odmianie wynalazku, tabletki z przedłużonym uwalnianiem związku agonistycznego opioidu można wytwarzać mieszając zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistyczny opioidu ze związkiem antagonistycznym opioidu w matrycy, która daje tabletki z właściwościami przedłużonego uwalniania.

Szczegółowy opis wytwarzania doustnej postaci dawek z przedłużonym uwalnianiem według niniejszego wynalazku przedstawiono poniżej.

Wytwarzanie postaci dawek z kontrolowanym uwalnianiem zawierających związek agonistyczny opioidu i zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu

Kombinację związku agonistycznego opioidu i zasadniczo nieuwalnialnej postaci związku antagonistycznego opioidu można komponować jako doustny preparat z kontrolowanym lub przedłużonym uwalnianiem w dowolną kompozycję odpowiedniej tabletki, powlekanej tabletki lub substancji złożonej z cząstek znanych specjalistom w dziedzinie. Postaci dawki o przedłużonym uwalnianiu mogą ewentualnie obejmować nośnik przedłużonego uwalniania, który włącza się w matrycę wraz ze związkiem agonistycznym opioidu i niedostępną postacią związku antagonistycznego opioidu, lub może być nakładany jako powłoka przedłużonego uwalniania.

W odmianach, w których związek agonistyczny opioidu obejmuje hydrokodon, doustne postaci dawek o przedłużonym uwalnianiu mogą obejmować dawki przeciwbólowe od około 8 mg do około 50 mg hydrokodonu na dawkę jednostkową. W doustnych postaciach dawek o przedłużonym uwalnianiu, w których hydromorfon jest terapeutycznie czynnym opioidem, jest włączany w ilości od około 2 mg do około 64 mg chlorowodoru hydromorfonu. W innej odmianie, związek agonistyczny opioidu obejmuje morfinę, i doustne postaci dawek o przedłużonym uwalnianiu według niniejszego wynalazku obejmują od około 2,5 mg do około 800 mg morfiny wagowo. W jeszcze innej odmianie, związek agonistyczny opioidu obejmuje oksykodon i doustne postaci dawek o przedłużonym uwalnianiu obejmują od około 2,5 mg do około 800 mg oksykodonu. W pewnych korzystnych odmianach, doustne postaci dawek o przedłużonym uwalnianiu obejmują od około 20 mg do około 30 mg oksykodonu. Preparaty oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu są znane w dziedzinie. Następujące dokumenty opisują różne preparaty oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu odpowiednie do stosowania w opisanym wynalazku, i procesy ich wytwarzania: opisy patentowe Stanów Zjednoczonych nr 5266331, 5549912, 5508042 i 5656295. Związek agonistyczny opioidu może obejmować tramadol i doustne postaci dawek o przedłużonym uwalnianiu można obejmują od około 25 mg do 800 mg tramadolu na dawkę jednostkową. Postać dawki może zawierać więcej niż jeden związek agonistyczny opioidu dający zasadniczo równoważny efekt leczniczy. Alternatywnie, postać dawki może zawierać równoważne molowe ilości innych soli związków agonistycznych opioidów przydatnych w niniejszym wynalazku.

W jednej z korzystnych odmian niniejszego wynalazku, postać dawki o przedłużonym uwalnianiu obejmuje takie cząstki zawierające związek agonistyczny opioidu, które to cząstki mają średnicę od około 0,1 mm do około 2,5 mm, korzystnie od około 0,5 mm do około 2 mm.

Cząstki związku agonistycznego opioidu są korzystnie powlekane filmem substancji, która pozwala na uwalnianie związku agonistycznego opioidu w przedłużony sposób w wodnym środowisku. Film powłoki dobiera się tak, aby uzyskać, w kombinacji z innymi stwierdzonymi właściwościami, żadaną

szybkość uwalniania *in vitro*. Preparaty powłoki do przedłużonego uwalniania według niniejszego wynalazku powinny być zdolne do wytworzenia silnego, ciągłego filmu, który jest gładki i porządkowy, zdolny do utrzymania pigmentów i innych dodatków powłok, nietoksycznych, obojętnych i nieprzylepnych.

Postaci dawek zawierające związek agonistyczny opioidu i zasadniczo nieuwalniający związek antagonistyczny opioidu mogą ewentualnie być powlekane jedną lub większą liczbą substancji odpowiednich do regulacji uwalniania związku agonistycznego opioidu lub do ochrony preparatu. W jednej z odmian, przedmiotem wynalazku są powłoki pozwalające na uwalnianie zależne lub niezależne od pH, np., przy wystawieniu na działanie płynów żołądkowych. Zależna od pH powłoka służy do uwalniania opioidu w żądanych obszarach przewodu pokarmowego (GI), np., żołądka lub jelita cienkiego, tak że powstaje profil absorpcji pozwalający na uzyskanie co najmniej około 8 godzin i korzystnie około 12 godzin do około 24 godzin działania przeciwbólowego pacjentowi. Gdy potrzebna jest niezależna od pH powłoka, powłoka jest zaprojektowana tak, aby osiągnąć optymalne uwalnianie opioidu niezależnie od zmian pH w płynie środowiska, np., w przewodzie pokarmowym. Jest również możliwe wytworzenie kompozycji, które uwalniają część dawki w jednym żądanym obszarze przewodu pokarmowego, np., żołądka, i uwalniają resztę dawki w innym obszarze przewodu pokarmowego, np., jelicie cienkim.

Preparaty według wynalazku wykorzystujące zależne od pH powłoki z wytworzeniem preparatów mogą również nadawać efekt działania powtarzalnego, w którym niechroniony lek jest nakładany na powłokę jelitową i jest uwalniany w żołądku, podczas gdy reszta, zabezpieczona powłoką jelitową, jest uwalniana następnie niżej w przewodzie pokarmowym. Powłoki, które są zależne od pH można stosować zgodnie z niniejszym wynalazkiem i obejmują szelak, octano-ftalan celulozy (CAP), poli(octano-ftalan winylu) (PVAP), ftalan hydroksypropylometylocelulozy, i kopolimery estru kwasu meta-krylowego, zeinę i tym podobne.

W pewnych korzystnych odmianach substrat (np., kulki rdzenia tabletki, cząstki matrycy) zawierający opioid przeciwbólowy (z inhibitorem COX-2 lub bez niego) powleka się substancją hydrofobową wybraną spośród (i) alkilocelulozy; (ii) polimeru akrylowego; lub (iii) ich mieszanin. Powłokę można stosować w postaci roztworu lub dyspersji organicznej lub wodnej. Powłokę można nakładać uzyskując przyrost masy od około 2 do około 25% substratu dla uzyskania żądanego profilu przedłużonego uwalniania. Powłoki pochodzące z wodnych dyspersji opisano, np., szczegółowo w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5273760 i 5286493, przypisanych cesjonariuszowi niniejszego wynalazku i dołączanych niniejszym jako odnośnik.

Inne przykłady preparatów i powłok postaci do przedłużonego uwalniania, które można stosować zgodnie z niniejszym wynalazkiem, obejmują opisy patentowe Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5324351, 5356467 i 5472712 cesjonariusza, dołączane niniejszym jako odnośniki w całości.

Polimery alkilocelulozowe

Celulozowe materiały i polimery, w tym alkilocelulozy, stanowią substancje hydrofobowe dobrze przydatne do powlekania kulek według wynalazku. Po prostu przykładowo, jednym korzystnym alkilocelulozowym polimerem jest etyloceluloza, chociaż fachowiec zrozumie, że inne polimery celulozowe i/lub alkilocelulozowe można łatwo stosować, pojedynczo lub w kombinacji, jako całość lub część hydrofobowej powłoki według wynalazku.

Jedną z handlowych wodnych dyspersji etylocelulozy jest Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.). Aquacoat® wytwarza się przez rozpuszczanie etylocelulozy w nie mieszającym się z wodą organicznym rozpuszczalniku i następnie emulgowanie jej w wodzie w obecności surfaktantu i stabilizatora. Po homogenizacji dla wytworzenia submikronowych kropli, organiczny rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem z wytworzeniem pseudolateksu. Plastyfikator nie jest włączany w pseudolateks podczas fazy wytwarzania. Tak więc, przed z użyciem go jako powłoki, jest konieczne dokładne zmieszanie Aquacoat® z odpowiednim plastyfikatorem przed użyciem.

Inna wodna dyspersja etylocelulozy jest dostępna w handlu jako Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, U.S.A.). Ten produkt wytwarza się przez włączenie plastyfikatora do dyspersji podczas procesu wytwarzania. Gorący roztop polimeru, plastyfikatora (sebacynian dibutyłu), i stabilizatora (kwas oleinowy) wytwarza się jako jednorodną mieszaninę, którą następnie rozcieńcza się roztworem zasadowym z wytworzeniem wodnej dyspersji, którą można nakładać bezpośrednio na substraty.

Polimery akrylowe

W innych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, substancją hydrofobową stanowiącą powłokę o kontrolowanym uwalnianiu jest farmaceutycznie dopuszczalny polimer akrylowy, w tym

między innymi kopolimery kwasu akrylowego i kwasu metakrylowego, kopolimery metakrylanu metylu, metakrylany etoksyetylu, metakrylan cyjanoetylu, poli(kwas akrylowy), poli(kwas metakrylowy), kopolimer alkiloamidu kwasu metakrylowego, poli(metakrylan metylu), polimetakrylan, kopolimer poli(metakrylanu metylu), poliakrylamid, kopolimer metakrylanu aminoalkilu, poli(bezwodnik kwasu metakrylowego), i kopolimery metakrylanu glicydylu.

W pewnych korzystnych odmianach, polimer akrylowy składa się z jednego lub większej liczby kopolimerów amoniometakrylanu. Kopolimery amoniometakrylanu są dobrze znane w dziedzinie, i są opisane w NF XVII jako w pełni spolimeryzowane kopolimery estrów kwasu akrylowego i metakrylowego z niską zawartością czwartorzędowych grup amoniowych.

W celu uzyskania pożądanego profilu rozpuszczania, może być konieczne włączenie dwu lub większej liczby kopolimerów amoniometakrylanu mających różne fizyczne właściwości, takie jak różne molowe stosunki czwartorzędowych grup amoniowych do obojętnych estrów (met)akrylowych.

Pewne polimery estrowe kwasu metakrylowego są przydatne do wytwarzania zależnych od pH powłok, które można stosować zgodnie z niniejszym wynalazkiem. Np., istnieje rodzina kopolimerów zsyntetyzowanych z metakrylanu dietyloaminoetylu i innych neutralnych estrów metakrylowych, również znanych jako kopolimer kwasu metakrylowego lub polimeryczne metakrylany, dostępnych w handlu jako Eudragit® z Rohm Tech, Inc. Istnieje kilka różnych typów Eudragitu®. Np., Eudragit® E jest przykładem kopolimeru kwasu metakrylowego, który pęcznieje i rozpuszcza się w kwasowych środowiskach. Eudragit® L jest kopolimerem kwasu metakrylowego, który nie pęcznieje przy pH < około 5,7 i jest rozpuszczalny przy pH > około 6. Eudragit® S nie pęcznieje przy pH < około 6,5 i jest rozpuszczalny przy pH > około 7. Eudragit® RL i Eudragit® RS pęcznią w wodzie, a ilość wody absorbowanej przez te polimery jest zależna od pH, jednakże postaci dawek powlekane Eudragit® RL i RS są niezależne od pH.

W pewnych korzystnych odmianach, powłoka akrylowa obejmuje mieszaninę dwu lakierów z żywicy akrylowej dostępnych w handlu z Rohm Pharma pod nazwami handlowymi Eudragit® RL30D i Eudragit® RS30D, odpowiednio. Eudragit® RL30D i Eudragit® RS30D są kopolimerami estrów akrylowych i metakrylowych z niską zawartością czwartorzędowych grup amoniowych, stosunek molowy grup amoniowych do reszty neutralnych estrów (met)akrylowych wynosi 1:20 w Eudragit® RL30D i 1:40 w Eudragit® RS30D. Średnia masa cząsteczkowa wynosi około 150000. Kodowe oznaczenia RL (wysoka przepuszczalność) i RS (niska przepuszczalność) odnoszą się do właściwości przepuszczalności tych środków. Eudragit® RL/RS mieszaniny są nierozpuszczalne w wodzie i w płynach trawiennych. Jednakże, powłoki tworzone z nich są pęczniące i przepuszczalne w roztworach wodnych i płynach trawiennych.

Dyspersje Eudragit RL/RS według niniejszego wynalazku można mieszać ze sobą w dowolnym żądanym stosunku w celu ostatecznego otrzymania postaci do przedłużonego uwalniania mającej pożądaną profil rozpuszczania. Pożądane postaci do przedłużonego uwalniania można otrzymać, na przykład, z opóźniającej powłoki pochodzącej z 100% Eudragit® RL, 50% Eudragit® RL i 50% Eudragit® RS i 10% Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS. Oczywiście, specjalista w dziedzinie zauważy, że można również stosować inne polimery akrylowe, takie jak, np., Eudragit® L.

Plastyfikatory

W odmianach niniejszego wynalazku, gdy powłoka obejmuje wodną dyspersję substancji hydrofobowych, włączenie skutecznej ilości plastyfikatora w wodną dyspersję substancji hydrofobowych polepszy dodatkowo fizyczne właściwości powłoki przedłużonego uwalniania. Np., ponieważ etyloceluloza ma a względnie wysoką temperaturę zeszklenia i nie tworzy elastycznych filmów w normalnych warunkach powlekania, korzystnie jest włączyć plastyfikator do powłoki etylocelulozowej zawierającej powłokę przedłużonego uwalniania przed jej użyciem jako substancji powlekającej. Ogólnie, ilość plastyfikatora zawartego w roztworze powlekającym jest związana ze stężeniem środka tworzącego film, np., często od około 1 do około 50% wagowych środka tworzącego film. Stężenie plastyfikatora może jednakże być właściwie określone tylko po ostrożnych eksperymentach z konkretnym roztworem powlekającym i sposobami nakładania.

Przykłady odpowiednich plastyfikatorów dla etylocelulozy obejmują nierozpuszczalne w wodzie plastyfikatory, takie jak sebacynian dibutyli, ftalan dietylu, cytrynian trietylu, cytrynian tributylu i triacetin, chociaż jest możliwe, że można stosować inne nierozpuszczalne w wodzie plastyfikatory (takie jak acetylowane monoglicerydy, estry ftalanowe, olej rącznikowy, itp.). Cytrynian trietylu jest zwłaszcza korzystnym plastyfikatorem dla wodnych dyspersji etylocelulozy według niniejszego wynalazku.

Przykłady odpowiednich plastyfikatorów dla polimerów akrylowych według niniejszego wynalazku obejmują, między innymi, estry kwasu cytrynowego, takie jak cytrynian trietylu NF XVI, cytrynian tributylu, ftalan dibutylu i zapewne glikol 1,2-propylenowy. Inne plastyfikatory, które okazały się odpowiednie do polepszania elastyczności filmów tworzonych z akrylowych filmów takich jak roztwory lakierów Eudragit® RL/RS obejmują poli(glikole etylenowe), glikol propylenowy, ftalan dietylu, olej rącznikowy i triacetynę. Cytrynian trietylu jest zwłaszcza korzystnym plastyfikatorem dla wodnych dyspersji etylocelulozy według niniejszego wynalazku.

Stwierdzono ponadto, że dodanie małej ilości talku osłabia tendencję wodnej dyspersji do przywierania podczas przetwarzania, i działa jako środek wygładzający.

Procesy wytwarzania powlekanych kulek

Gdy hydrofobową substancję na powłokę o kontrolowanym uwalnianiu stosuje się do powlekania obojętnych farmaceutycznych kulek, takich jak kulki nonparelowe 18/20, które są już powlekane związkiem agonistycznym opioidu, wiele powstałych stałych kulek o kontrolowanym uwalnianiu można następnie umieścić w żelatynowej kapsułce, ze związkiem antagonistycznym opioidu w zasadniczo nieuwalnialnej postaci. Postać dawki zapewnia skuteczną dawkę o kontrolowanym uwalnianiu związku agonistycznego opioidu po przyjęciu i zetknięciu z płynem środowiskowym, np., sokiem żołądkowym lub środkiem rozpuszczającym.

Preparaty kulek o kontrolowanym uwalnianiu według niniejszego wynalazku powoli uwalniają związek agonistyczny opioidu, np., po przyjęciu i zetknięciu z sokami żołądkowymi, a następnie płynami jelitowymi. Preparaty o kontrolowanym profilu uwalniania według wynalazku można zmieniać, np., zmieniając ilość wierzchniej powłoki substancji hydrofobowej, zmieniając sposób, w który plastyfikator dodaje się do substancji hydrofobowych, zmieniając ilość plastyfikatora w odniesieniu do substancji hydrofobowych, włączając dodatkowe składniki lub zaróbki, zmieniając sposób wytwarzania, itp. Profil rozpuszczania końcowego produktu można również modyfikować, np., zwiększając lub zmniejszając grubość opóźniającej powłoki.

Sferoidy lub kulki powlekane związkiem agonistycznym opioidu można wytwarzać, np., rozpuszczając lek w wodzie i następnie rozpylając roztwór na substrat, np., kulki nonparelowe 18/20, stosując wkładkę Wuster. Ewentualnie, dodatkowe składniki dodaje się również przed powlekaniami kulek w celu ułatwienia wiązania opioidu z kulkami, i/lub zabarwienia roztworu, itp. Np., produkt obejmujący hydroksypropylometylocelulozę, itp. ze środkiem barwiącym lub bez (np., Opadry®, dostępne w handlu z Colorcon, Inc.) można dodać do roztworu i roztwór mieszać (np., przez około 1 godzinę) przed nałożeniem go na kulki. Powstały powlekany substrat, w tym przykładzie kulki, można następnie ewentualnie powlekać z wierzchu środkiem barierowym, dla oddzielenia leczniczo czynnego środka od hydrofobowej powłoki o kontrolowanym uwalnianiu. Przykładem odpowiedniego środka barierowego jest środek obejmujący hydroksypropylometylocelulozę. Jednakże można stosować dowolny środek tworzący film znany w dziedzinie. Korzystnie środek barierowy nie wpływa na szybkość rozpuszczania końcowego produktu.

Kulki można następnie powlekać z wierzchu wodną dyspersją substancji hydrofobowej. Wodna dyspersja substancji hydrofobowej korzystnie obejmuje ponadto skuteczną ilość plastyfikatora, np. cytrynianu trietylu. Można stosować gotowe komponowane wodne dyspersje etylocelulozy, takie jak Aquacoat® lub Surelease®. Jeśli stosuje się Surelease®, nie jest konieczne oddzielne dodawanie plastyfikatora. Alternatywnie można stosować wstępnie komponowane wodne dyspersje polimerów akrylowych, takich jak Eudragit®.

Roztwory powlekające według niniejszego wynalazku korzystnie zawierają, poza środkiem tworzącym film, plastyfikator i system rozpuszczalników (to jest, wodę), a środek barwiący dający ładny i wyróżniający się produkt. Barwnik można dodać do roztworu leczniczo czynnego środka zamiast, lub oprócz wodnej dyspersji substancji hydrofobowej. Np., barwnik można dodać do Aquacoat® stosując barwne dyspersje oparte na alkoholu lub glikolu propylenowym, zmielonych lakach glinowych i zmiętniacze, takie jak ditlenek tytanu, dodając barwnik z ucieraniem rozpuszczalnego w wodzie roztworu polimeru i następnie stosując słabe ucieranie plastyfikowanego Aquacoat®. Alternatywnie można stosować dowolny odpowiedni sposób dostarczania barwnika do preparatów według niniejszego wynalazku. Odpowiednie składniki do dostarczania barwnika do preparatu, gdy stosuje się wodną dyspersję polimeru akrylowego, obejmują ditlenek tytanu i pigmenty barwne, takie jak pigmenty tlenku żelaza. Włączenie pigmentów może jednakże zwiększyć opóźniający efekt powłoki.

Plastyfikowaną substancję hydrofobową można nakładać na substrat zawierający leczniczo czynny środek przez rozpylanie dowolnym odpowiednim sprzętem do rozpylania znanym w dziedzinie.

W korzystnym sposobie, stosuje się system złoża fluidalnego Wurster, w którym strumień powietrza, wstrzykiwany od spodu, fluidyzuje materiał rdzenia i powoduje osuszanie, podczas gdy materiał jest spryskiwany powłoką polimeru akrylowego. Korzystnie nakłada się dostateczną ilość substancji hydrofobowej dla spowodowania określonego kontrolowanego uwalniania leczniczo czynnego środka, gdy powlekany substrat jest wystawiany na działanie roztworów wodnych, np. soków żołądkowych, uwzględniając fizyczne charakterystyki leczniczo czynnego środka, sposób wprowadzania plastyfikatora, itp. Po powleczeniu substancją hydrofobową, a kolejna powłoka środka tworzącego film, takiego jak Opadry®, jest ewentualnie nakładana na kulki. Taką powłokę nakłada się, jeśli jest stosowana, w celu zasadniczego zredukowania sklejanie kulek.

Na uwalnianie leczniczo czynnego środka z preparatu o kontrolowanym uwalnianiu według niniejszego wynalazku można ponadto wpływać, to jest, zmieniać żadaną szybkość, przez dodawanie jednego lub większej liczby środków modyfikujących uwalnianie, lub przez wykonanie jednego lub większej liczby przejść przez powłokę. Stosunek substancji hydrofobowej do rozpuszczalnej w wodzie substancji jest określany, między innymi czynnikami, przez potrzebną szybkość uwalniania i charakterystyki rozpuszczalności wybranych materiałów.

Środki modyfikujące uwalnianie działające jak porofory mogą być organiczne lub nieorganiczne, i obejmują one materiały, które można rozpuszczać, ekstrahować lub wypłukiwać z powłoki w środowisku stosowania. Porofory mogą obejmować jeden lub więcej hydrofilowych substancji, takich jak hydroksypropylometyloceluloza.

Powłoki przedłużonego uwalniania według niniejszego wynalazku mogą również obejmować środki sprzyjające erozji, takie jak skrobia i gumy.

Powłoki przedłużonego uwalniania według niniejszego wynalazku mogą również obejmować substancje przydatne do tworzenia mikroporowatej warstewki w środowisku stosowania, takie jak poliwęglany złożone z liniowy poliestrów kwasu węglowego, w których grupy węglanowe powtarzają się w łańcuchu polimerowym.

Środek modyfikujący uwalnianie może również obejmować półprzepuszczalny polimer.

W pewnych korzystnych odmianach, środek modyfikujący uwalnianie wybiera się z grupy obejmującej hydroksypropylometylocelulozę, laktozę, stearyniany metali i mieszaniny dowolnych z powyższych.

Powłoki przedłużonego uwalniania według niniejszego wynalazku mogą również obejmować urządzenia wylotowe, stanowiące co najmniej jedno przejście, otwór, lub tym podobne. Przejście można wytwarzać takimi sposobami, jak ujawnione w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3845770, 3916889, 4063064 i 4088864 (z których wszystkie są dołączane niniejszym jako odnośniki). Przejście może mieć dowolny kształt, taki jak okrągły, trójkątny, kwadratowy, eliptyczny, nieregularny, itp.

Preparaty matrycowe

W innych odmianach niniejszego wynalazku, preparat o kontrolowanym uwalnianiu uzyskuje się dzięki matrycy mającej powłokę o kontrolowanym uwalnianiu, jak opisano powyżej. Niniejszy wynalazek obejmuje również tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawierające cząstki związku agonistycznego i związku antagonistycznego opiodu powlekane powłoką, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalniany, gdzie związek agonistyczny i związek antagonistyczny są zdypergowane w matrycy o kontrolowanym uwalnianiu dającej szybkości rozpuszczania *in vitro* związku agonistycznego opiodu w korzystnych zakresach i uwalniającej związek agonistyczny opiodu w sposób zależny od pH lub niezależny od pH.

Substancje odpowiednie do włączania do matrycy o kontrolowanym uwalnianiu będą zależały od sposobu użytego do uformowania matrycy.

Np., matryca, poza związkiem agonistycznym opiodu i zasadniczo nieuwalnialnej postaci powlekanego związku antagonistycznego opiodu, może obejmować:

Substancje hydrofilowe i/lub hydrofobowe, takie jak gumy, etery celulozy, żywice akrylowe, pochodne białkowe; lista nie jest wyczerpująca, i dowolną farmaceutycznie dopuszczalną substancję hydrofobową lub hydrofilową zdolną do nadania kontrolowanego uwalniania opiodu można stosować zgodnie z niniejszym wynalazkiem.

Nadające się do trawienia, długołańcuchowe (C_8 - C_{50} , zwłaszcza C_{12} - C_{40}), podstawione lub niepodstawione węglowodory, takie jak kwasy tłuszczowe, alkohole tłuszczowe, estry gliceryny kwasów tłuszczowych, oleje i woski mineralne i roślinne, oraz alkohol stearylowy; i poli(glikole alkilenowe).

Spośród tych polimerów, polimery akrylowe, zwłaszcza Eudragit® RSPO - etery celulozy, zwłaszcza hydroksyalkilcelulozy i karboksyalkilcelulozy, są korzystne. Doustna postać dawki może zawierać pomiędzy 1% i 80% (wagowo) co najmniej jednej substancji hydrofilowej lub hydrofobowej.

Gdy substancją hydrofobową jest węglowodór, węglowodór korzystnie ma temperaturę topnienia pomiędzy 25° i 90°C. Spośród długołańcuchowych substancji węglowodorowych, korzystne są tłuszczowe (alifatyczne) alkohole. Doustna postać dawki może zawierać do 60% (wagowo) co najmniej jednego nadającego się do trawienia, długołańcuchowego węglowodoru.

Korzystnie, doustna postać dawki zawiera do 60% (wagowo) co najmniej jednego poli(glikolu alkilenowego).

Substancję hydrofobową korzystnie wybiera się z grupy obejmującej alkilcelulozy, polimery i kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego, szelak, zeinę, uwodorniony olej rącznikowy, uwodorniony olej roślinny, lub ich mieszaniny. W pewnych korzystnych odmianach niniejszego wynalazku, substancją hydrofobową jest farmaceutycznie dopuszczalny polimer akrylowy, w tym między innymi kopolimery kwasu akrylowego i kwasu metakrylowego, metakrylan metylu, kopolimery metakrylanu metylu, metakrylany etoksyetylu, metakrylan cyanoetylu, kopolimer metakrylanu aminoalkilu, poli(kwas akrylowy), poli(kwas metakrylowy), kopolimer kwasu metakrylowego i alkiloaminy, poli(metakrylan metylu), poli(kwas metakrylowy)(bezwodnik), polimetakrylan, poliakrylamid, poli(kwas metakrylowy bezwodnik), i kopolimery metakrylanu glicydylu. W innych odmianach, substancję hydrofobową wybiera się z grupy obejmującej substancje takie jak hydroksyalkilcelulozy, takie jak hydroksypropylometyloceluloza i mieszaniny powyższych.

Korzystne substancje hydrofobowe są nierozpuszczalne w wodzie, z bardziej lub mniej zaznaczonym trendem hydrofilowym i/lub hydrofobowym. Korzystnie, substancje hydrofobowe przydatne w wynalazku mają temperaturę topnienia od około 30° do około 200°C, korzystnie od około 45° do około 90°C. Konkretnie, substancja hydrofobowa może obejmować naturalne lub syntetyczne woski, alkohole tłuszczowe (takie jak alkohol laurylowy, mirystylowy, stearylowy, cetylowy lub korzystnie ceto-stearylowy), kwasy tłuszczowe, w tym między innymi estry kwasów tłuszczowych, glicerydy kwasów tłuszczowych (mono-, di-, i triglicerydy), uwodorniono tłuszcze, węglowodory, normalne woski, kwas stearynowy, alkohol stearylowy oraz hydrofobowe i hydrofilowe substancje mające główne łańcuchy węglowodorowe.

Odpowiednie woski obejmują, np., воск pszczeli, glikowaks, воск rącznikowy i воск karnauba. Dla celów niniejszego wynalazku, woskopodobną substancję definiuje się jako dowolną substancję, która jest normalnie stała w temperaturze pokojowej i ma temperaturę topnienia od około 30° do około 100°C.

Odpowiednie substancje hydrofobowe, które można stosować zgodnie z niniejszym wynalazkiem, obejmują nadające się do trawienia, długołańcuchowe (C_8 - C_{50} , zwłaszcza C_{12} - C_{40}) i podstawione lub niepodstawione węglowodory, takie jak kwasy tłuszczowe, alkohole tłuszczowe, estry gliceryny kwasów tłuszczowych, oleje mineralne i roślinne oraz woski naturalne i syntetyczne. Węglowodory mające temperaturę topnienia pomiędzy 25° i 90 °C są korzystne. Spośród długołańcuchowych substancji węglowodorowych, tłuszczowe (alifatyczne) alkohole są korzystne w pewnych odmianach. Doustna postać dawki może zawierać do 60% (wagowo) co najmniej jednego nadającego się do trawienia, długołańcuchowego węglowodoru.

Korzystnie, preparaty matrycowe obejmują kombinację dwu lub większej liczby substancji hydrofobowych. Jeśli zawierają dodatkową substancję hydrofobową, korzystnie wybiera się ją z grupy obejmującej woski naturalne i syntetyczne, kwasy tłuszczowe, alkohole tłuszczowe, i ich mieszaniny. Przykłady obejmują воск pszczeli, воск karnauba, kwas stearynowy i alkohol stearylowy. Lista ta nie jest wyczerpująca.

Jedna z konkretnych odpowiednich matryc obejmuje co najmniej jedną rozpuszczalną w wodzie hydroksyalkilcelulozę, co najmniej jeden C_{12} - C_{36} , korzystnie C_{14} - C_{22} alifatyczny alkohol i ewentualnie co najmniej jeden poli(glikol alkilenowy). Co najmniej jedną hydroksyalkilcelulozą jest korzystnie hydroksy(C_1 do C_6) alkilceluloza, taka jak hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza i zwłaszcza hydroksyetyloceluloza. Ilość co najmniej jednej hydroksyalkilcelulozy w niniejszej doustnej postaci dawki określi, między innymi, żądana dokładna szybkość uwalniania opioidu. Co najmniej jednym alifatycznym alkoholem może być, np., alkohol laurylowy, alkohol mirystylowy lub alkohol stearylowy. Jednakże w szczególnie korzystnej odmianie niniejszej doustnej postaci dawki, co najmniej jednym alifatycznym alkoholem jest alkohol cetylowy lub alkohol cetostearylowy. Ilość co najmniej jednego alifatycznego alkoholu w niniejszej doustnej postaci dawki będzie określała, jak powyżej,

żądana dokładna szybkość uwalniania opioidu. Będzie również zależała od tego, czy co najmniej jeden poli(glikolu alkilenowego) jest obecna lub nieobecna w doustnej postaci dawki. W nieobecności co najmniej jednego poli(glikolu alkilenowego), doustna postać dawki korzystnie zawiera pomiędzy 20% i 50% wagowych co najmniej jednym alifatycznego alkoholu. Gdy co najmniej jeden poli(glikol alkilenowy) jest obecny w doustnej postaci dawki, połączona masa co najmniej jednego alkoholu alifatycznego i co najmniej jednego poli(glikolu alkilenowego) korzystnie stanowi od 20% do 50% wagowych łącznej dawki.

W jednej z odmian, stosunek np. co najmniej jednej hydroksyalkilocelulozy lub żywicy akrylowej do co najmniej jednego alifatycznego alkoholu/poli(glikolu alkilenowego) określa, w znaczącym stopniu, szybkość uwalniania opioidu z preparatu. Stosunek co najmniej jednej hydroksyalkilocelulozy do co najmniej jednego alifatycznego alkoholu/poli(glikolu alkilenowego) pomiędzy 1:2 i 1:4 jest korzystny, a stosunek pomiędzy 1:3 i 1:4 jest szczególnie korzystny.

Co najmniej jeden poli(glikol alkilenowy) może być, np., poli(glikolem propylenowym) lub korzystnie poli(glikolem etylenowym). Średnia liczbowa masa cząsteczkowa co najmniej jednego poli(glikolu alkilenowego) mieści się korzystnie pomiędzy 1000 i 15000, zwłaszcza pomiędzy 1500 i 12000.

Inna odpowiednia matryca o kontrolowanym uwalnianiu obejmuje alkilocelulozę (zwłaszcza etylocelulozę), alifatyczny alkohol C₁₂ do C₃₆ i ewentualnie, poli(glikol alkilenowy).

W innej korzystnej odmianie, matryca obejmuje farmaceutycznie dopuszczalną kombinację co najmniej dwu substancji hydrofobowych.

Poza powyższymi składnikami, matryca o kontrolowanym uwalnianiu może również zawierać odpowiednie ilości innych substancji, np. rozcieńczalników, środków smarujących, środków wiążących, środków do granulacji, środków barwiących, środków smakowych i środków ślizgowych konwencjonalnych w dziedzinie farmacji.

Sposoby wytwarzania kolek opartych na matrycy

Dla ułatwienia wytwarzania stałej, doustnej postaci dawki o kontrolowanym uwalnianiu według niniejszego wynalazku, można stosować dowolny sposób wytwarzania preparatu matrycowego znany specjalistom w dziedzinie. Np. wprowadzane do matrycy można osiągnąć, np., (a) tworząc granulki zawierające co najmniej jedną rozpuszczalną w wodzie hydroksyalkilocelulozę i opioid lub sól opioidu; (b) mieszając granulki zawierające hydroksyalkilocelulozę z co najmniej jednym alifatycznym alkoholem C₁₂-C₃₆ i (c) ewentualnie, prasując i kształtując granulki. Korzystnie, granulki formuje się przez granulację na mokro hydroksyalkilocelulozy/opioidu z wodą. W szczególnie korzystnej odmianie tego sposobu, ilość wody dodawanej podczas etapu granulacji na mokro jest korzystnie pomiędzy 1,5 i 5 razy, zwłaszcza pomiędzy 1,75 i 3,5 razy, większa niż sucha masa opioidu.

W jeszcze innej alternatywnej odmianie, środek sferonizujący, wraz ze składnikiem czynnym, można sferonizować z utworzeniem steroidów. Korzystna jest celuloza mikrokryształiczna. Odpowiednią mikrokryształiczną celulozą jest, np., materiał sprzedawany jako Avicel PH 101 (znak handlowy, FMC Corporation). W takich odmianach, poza składnikiem czynnym i środkiem sferonizującym, steroidy mogą również zawierać środek wiążący. Odpowiednie środki wiążące, takie jak o niskiej lepkości, rozpuszczalne w wodzie polimery, będą dobrze znane specjalistom w dziedzinie farmacji. Jednakże, rozpuszczalna w wodzie hydroksy-niższy alkilo-celuloza, taka jak hydroksypropyloceluloza, jest korzystna. Ponadto (lub alternatywnie) steroidy mogą zawierać nierozpuszczalny w wodzie polimer, zwłaszcza polimer akrylowy, kopolimer akrylowy, taki jak kopolimer kwas metakrylowy-akrylan etylu, lub etylocelulozę. W takich odmianach, powłoka przedłużonego uwalniania będzie ogólnie obejmować substancję hydrofobową, taką jak (a) воск, sam lub w mieszaninie z alkoholem tłuszczowym; lub (b) szelak lub zeinę.

Matryca wytłaczana z roztopu

Matryce przedłużonego uwalniania można również wytwarzać technikami granulacji z roztopu lub wytłaczania z roztopu, jeśli tylko użyte techniki nie szkodzą integralności zasadniczo nieuwalnialnej postaci związku antagonistycznego opioidu dodanej podczas wytwarzania matrycy w stopniu takim, że dostateczna ilość związku antagonistycznego opioidu staje się dostępna do uwalniania do układu pokarmowego przy doustnym podawaniu. Alternatywnie, etap wytłaczania z roztopu można przeprowadzić ze związkiem antagonistycznym opioidu dla spowodowania przedłużonego uwalniania cząstek związku agonistycznego, które można następnie połączyć z zasadniczo nieuwalnialną postacią związku antagonistycznego opioidu. Ogólnie, techniki granulacji z roztopu obejmują stopienie normalnie stałej substancji hydrofobowej, np. wosku, i wprowadzenie tam sproszkowanego leku. Dla uzyskania postaci dawki o przedłużonym uwalnianiu, może być konieczne wprowadzenie dodatkowej

hydrofobowej substancji, np. etylocelulozy lub nierozpuszczalnego w wodzie polimeru akrylowego, do stopionej woskowej substancji hydrofobowej. Przykłady preparatów do przedłużonego uwalniania wytworzonych techniką granulacji z roztopu podaje opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4861598, przypisany cesjonariuszowi niniejszego wynalazku i dołączany niniejszym jako odnośnik w całości.

Dodatkowa substancja hydrofobowa może obejmować jeden lub większą liczbę nierozpuszczalnych w wodzie woskopodobnych termoplastycznych substancji zmieszanych ewentualnie z jedną lub większą liczbą woskopodobnych termoplastycznych substancji mniej hydrofobowych niż jedna lub większa liczba nierozpuszczalnych w wodzie woskopodobnych substancji. W celu uzyskania stałego uwalniania, indywidualne woskopodobne substancje w preparacie powinny być zasadniczo niedegradowalne i nierozpuszczalne w płynach żołądkowych podczas początkowych faz uwalniania. Przydatne nierozpuszczalne w wodzie woskopodobne substancje mogą być tymi z rozpuszczalnością w wodzie niższą niż około 1:5000 (wagowo).

Poza powyższymi składnikami, matryca przedłużonego uwalniania może również zawierać odpowiednie ilości innych substancji, np., rozcieńczalników, środków smarujących, środków wiążących, środków do granulacji, środków barwiących, środków smakowych i środków ślizgowych konwencjonalnych w dziedzinie farmacji. Ilości tych dodatkowych substancji będzie dostateczna dla uzyskaniażądanego efektu zżądanego preparatu.

Poza powyższymi składnikami, matryca przedłużonego uwalniania stanowiąca wytłoczoną z roztopu substancję złożoną z granulek może również zawierać odpowiednie ilości innych substancji, np. rozcieńczalników, środków smarujących, środków wiążących, środków do granulacji, środków barwiących, środków smakowych i środków ślizgowych konwencjonalnych w dziedzinie farmacji w ilościach do około 50% wagowych części, jeśli to pożądane.

Konkretne przykłady farmaceutycznie dopuszczalnych nośników i zaróbek, które można stosować dla komponowania doustnych postaci dawek, opisano w Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), dołączanym niniejszym jako odnośnik.

Substancja złożona z części wytłaczana z roztopu

Wytwarzanie odpowiedniej wytłaczanej z roztopu matrycy według niniejszego wynalazku może, np., obejmować etapy mieszania opioиду przeciwbólowego, z co najmniej z jedną substancją hydrofobową i korzystnie dodatkową substancją hydrofobową, z wytworzeniem jednorodnej mieszaniny. Jednorodną mieszaninę ogrzewa się następnie do temperatury dostatecznej do co najmniej zmiękczenia mieszaniny dostatecznie, aby ją wytłaczać. Powstałą jednorodną mieszaninę wytłacza się następnie z wytworzeniem nici. Produkt wyciskany korzystnie chłodzi się i tnie na substancję złożoną z granulek dowolnym sposobem znanym w dziedzinie. Nici ochładza się i tnie na substancję złożoną z granulek. Substancję złożoną z granulek miesza się następnie z cząstkami związku antagonistycznego opioidu powlekanyimi powłoką, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalniany, i dzieli na dawki jednostkowe. Produkt wytłaczany korzystnie ma średnicę od około 0,1 do około 5 mm i zapewnia przedłużone uwalnianie związku agonistycznego opioidu przez czas od około 8 do około 24 godzin.

Ewentualny proces wytwarzania produktów wytłaczanych z roztopu według niniejszego wynalazku obejmuje bezpośrednie odmierzenie do wytłaczarki substancji hydrofobowej, leczniczo czynnego środka i ewentualnego środka wiążącego; ogrzewanie jednorodnej mieszaniny; wytłaczanie jednorodnej mieszaniny z utworzeniem nici; chłodzenie nici zawierających jednorodną mieszaninę; cięcie nici na części mające rozmiary od około 0,1 mm do około 12 mm; i łączenie części z powlekanyimi cząstkami związku antagonistycznego opioidu oraz dzielenie ich na dawki jednostkowe. W tym aspekcie wynalazku prowadzi się względnie ciągły proces wytwarzania.

Średnica otworu lub wylotu wytłaczarki może również być zmieniana, aby zmieniać grubość wytłaczanych nici. Ponadto, wylotowa część wytłaczarki nie musi być okrągła; może być podłużna, prostokątna, itp. Wychodzące nici można zmniejszyć do części stosując przecinanie gorącym drutem, gilotynę, itp.

System wytłaczanych z roztopu części może mieć, np., postać granulek, steroid lub peletek w zależności kształtu wylotu wytłaczarki. Dla celów niniejszego wynalazku, terminy "wytłaczana z roztopu substancja złożona z części" i "system wytłaczanych z roztopu części" i "wytłaczane z roztopu części" mają odnosić się do wielu jednostek, korzystnie w zakresie podobnego rozmiaru i/lub kształtu i zawierających jeden lub większą liczbę środków czynnych i jedną lub większą liczbę zaróbek, korzystnie zawierając substancję hydrofobową, jak opisano w wynalazku. Pod tym względem wytłaczana

z roztopu substancja złożonej z cząstek będzie miała cząstki w zakresie od około 0,1 do około 12 mm długości i średnicy od około 0,1 do około 5 mm. Ponadto, należy rozumieć, że wytłaczana z roztopu substancja złożona z cząstek może mieć cząstki dowolnego kształtu geometrycznego w tym samym zakresie rozmiarów. Alternatywnie, produkt wytłaczany można po prostu pociąć na żądane długości i podzielić na dawki jednostkowe leczniczo czynnego środka bez potrzeby etapu sferonizacji.

W jednej z korzystnych odmian, doustne postaci dawek wytwarza się tak, aby obejmowały skuteczną ilość wytłaczanej z roztopu substancji złożonej z cząstek w kapsułce. Np., większą ilość wytłaczanej z roztopu cząstek można umieścić w żelatynowej kapsułce w ilości dostatecznej dla uzyskania skutecznej dawki o przedłużonym uwalnianiu, przy przyjęciu i zetknięciu z sokiem żołądkowym.

W innej korzystnej odmianie, odpowiednią ilość wytłaczanej substancji złożonej z cząstek łączy się z powlekаныmi cząstkami związku antagonistycznego opioidu i prasuje w doustne tabletki stosując konwencjonalny sprzęt do tabletkowania i standardowe techniki. Techniki i kompozycje do tworzenia tabletek (prasowanych i wytłaczanych), kapsułek (twarda i miękka żelatyna) i pigułek opisano również w Remington's Pharmaceutical Sciences, (red. Arthur Osol), 1553-1593 (1980), dołączanym niniejszym jako odnośnik.

W jeszcze innej korzystnej odmianie, powlekane cząstki związku antagonistycznego opioidu dodaje się w procesie wytłaczania i produkt wytłaczany można kształtować w tabletki, jak podaje opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 5 4957681 (Klimesch i in.), opisany szczegółowo powyżej i dołączany niniejszym jako odnośnik.

Ewentualnie, systemy złożone z cząstek lub tabletki o przedłużonym uwalnianiu wytłaczane z roztopu można powlekać, lub żelatynowa kapsułka może być następnie powlekana, powłoką przedłużonego uwalniania, taką jak powłoka przedłużonego uwalniania opisana powyżej. Takie powłoki korzystnie obejmują dostateczną ilość substancji hydrofobowej dla uzyskania poziomu zwiększenia masy od około 2 do około 30%, chociaż zewnętrzna powłoka może być większa w zależności od fizycznych właściwości konkretnego stosowanego opioidowego związku przeciwbólowego i żądanej szybkości uwalniania, pośród innych elementów.

Wytłaczane z roztopu postaci dawek jednostkowych według niniejszego wynalazku mogą ponadto obejmować kombinacje wytłaczanej z roztopu substancji złożonej z cząstek zawierającej jeden lub większą liczbę leczniczo czynnych środków ujawnionych powyżej przed kapsułkowaniem. Ponadto, postaci dawek jednostkowych mogą również obejmować pewną ilość związku agonistycznego opioidu do natychmiastowego uwalniania dla szybkiego efektu leczniczego. Związek agonistyczny opioidu można włączać, np. jako odrębne granulki w żelatynowe kapsułki, lub można powlekać na nim powierzchnię substancji złożonej z cząstek po wytworzeniu postaci dawek (np., powłokę o kontrolowanym uwalnianiu lub opartą na matrycy). Postaci dawek jednostkowych według niniejszego wynalazku mogą również zawierać kombinację kulek o kontrolowanym uwalnianiu i matrycę złożoną z cząstek dla uzyskaniażądanego efektu.

Postaci do przedłużonego uwalniania według niniejszego wynalazku korzystnie powoli uwalniają związek agonistyczny opioidu, np., po przyjęciu i zetknięciu z sokami żołądkowymi, i następnie z płynami jelitowymi. Profil przedłużonego uwalniania wytłaczanych z roztopu preparatów według wynalazku można zmieniać, np., zmieniając ilość środka opóźniającego, to jest, substancji hydrofobowej, zmieniając ilość plastyfikatora w odniesieniu do substancji hydrofobowej, włączając dodatkowe składniki lub zaróbki, zmieniając sposób wytwarzania, itp.

W innych odmianach wynalazku, wytłaczany z roztopu materiał wytwarza się bez włączania związku agonistycznego opioidu i/lub powlekanych cząstek związku antagonistycznego opioidu, które dodaje się później do produktu wytłaczanego. Takie preparaty typowo będą zawierały leki zmieszane z wytłaczaną substancją matrycy, a następnie mieszaninę będzie się tabletkować w celu uzyskania powolnego uwalniania związku agonistycznego opioidu. Takie preparaty mogą być korzystne, np., gdy leczniczo czynny środek zawarty w preparacie jest wrażliwy na temperatury konieczne dla zmiękczenia substancji hydrofobowej i/lub substancji opóźniającej.

Szczegółowy opis korzystnych odmian

Poniższe przykłady ilustrują różne aspekty niniejszego wynalazku. Nie należy ich interpretować jako ograniczeń zastrzeżeń patentowych w żaden sposób.

P r z y k ł a d 1

W Przykładzie 1, zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistyczny opioidu (naltrekson•HCl) wytwarza się przez powlekanie cząstek naltreksonu powłoką, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalnialny.

Receptura:

Składniki	Amt/jednostkę (mg)
Obciążenie	
Naltrekson•HCl	5,0
Kulki cukru (30/35 mesh)	50,0
Opadry White Y-5-7068	2,5
Oczyszczona woda	42,5*
Powłoka zewnętrzna	
Opadry White Y-5-7068	3,02
Oczyszczona woda	17,11*
Powłoka nie uwalniająca (aby związek antagonistyczny opioidu był zasadniczo nieuwalniany)	
Eudragit RS30D (sucha masa)	12,10
Cytrynian trietylu	2,42
Talk	4,84
Oczyszczona woda	49,21*
Powłoka zewnętrzna	
Opadry White Y-5-7068	4,12
Oczyszczona woda	23,35*
Łącznie	84,0

* Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność,

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Rozpuścić Naltrekson•HCl w oczyszczonej wodzie. Po rozpuszczeniu, dodać Opadry White i mieszać do uzyskania jednolitej dyspersji.
2. Obciążenie Nałożyć powyższą dyspersję na kulki cukru stosując powlekarke ze złożem fluidalnym.
3. Powlekanie wierzchnie Przygotować roztwór powlekający dyspergując Opadry White w oczyszczonej wodzie. Nałożyć dyspersję na kulki cukru obciążone Naltreksonem•HCl stosując powlekarke ze złożem fluidalnym.
4. Powlekanie opóźniające Przygotować roztwór do powłoki nieuwalniającej mieszając Eudragit RS30D, cytrynian trietylu, talk i oczyszczoną wodę. Nałożyć dyspersję na obciążone i powlekane kulki cukru stosując powlekarke ze złożem fluidalnym.
5. Powlekanie wierzchnie Przygotować drugi roztwór powlekający dyspergując Opadry White w oczyszczonej wodzie. Nałożyć dyspersję na nie uwalniającą powłokę kulek z naltreksonem stosując powlekarke ze złożem fluidalnym
6. Utwardzanie Utwardzać kulki w temperaturze 45°C przez w przybliżeniu 48 godzin.

P r z y k ł a d 2

W Przykładzie 2, zasadniczo nieuwalnianą postać związku antagonistycznego opioidu (naltreksonu•HCl) wytwarza się jako granulaty zawierające naltrekson•HCl. Granulaty zawierają naltrekson•HCl zdyspergowany w matrycy, która powoduje, że związek antagonistyczny jest zasadniczo nieuwalniany.

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Naltrekson•HCl	5,0
Fosforan diwapnia	53,0
Polimer poli(di-laktydo-ko-glikolid) (PLGA) masa cząst. ~ 100000	12,0
Octan etylu	
Łącznie	70,0

*Użyto jako nośnika do nakładania polimeru PLGA.

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Rozpuścić mieszając PLGA w octanie etylu.
2. Granulacja Umieścić Naltrekson•HCl i fosforan diwapnia w powlekarce ze złożem fluidalnym i granulować przez rozpylanie powyższy roztwór.

P r z y k ł a d 3

W Przykładzie 3, zasadniczo nieuwalnialną postać związku antagonistycznego opioidu (naltrekson•HCl) wytwarza się jako wytłaczane granulki naltreksonu•HCl.

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Naltrekson•HCl	5,0
Eudragit RSPO	180,0
Alkohol stearylowy	55,0
Łącznie	240,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młyn udarowy.
2. Mieszanie Zmieszać naltrekson•HCl, Eudragit i zmielony alkohol stearylowy w dwuzbiornikowym mieszalniku.
3. Wytłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom ostygnąć na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując granulator.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żadaną frakcję sitową.

P r z y k ł a d 4

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu biwinianu hydrokodonu z kulkami naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Biwinian hydrokodonu	30,0
Alkohol stearynowy	44,0
Bezwodny fosforan diwapnia (sproszkowany)	62,0
Celuloza mikrokrystaliczna	62,0
Behenian gliceryny	20,0
Kulki naltreksonu•HCl (przykład 1)	84,0
Stearynian magnezu	2,0
Opadry Red	10,0
Oczyszczona woda	56,7*
Łącznie	314,0

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearynowego przez młynek wstrząsowy.
2. Mieszanie Zmieszać biwinian hydrokodonu, zmielony alkohol stearylowy, bezwodny fosforan diwapnia, mikrokrystaliczną celulozę, i behenian gliceryny w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wyłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wyłaczarki i zbierać powstały ogrzany materiał na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić na ochłodzenie wyłaczanego produktu na przenośniku.
5. Mielenie Zemleć ochłodzony produkt wyłaczany stosując młynek wstrząsowy.
6. Mieszanie Zmieszać zmielony produkt wyłaczany, kulki naltreksonu•HCl (z przykładu 1), i stearynian magnezu.
7. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
8. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 5

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu biwinianu hydrokodonu granuletem naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Biwinian hydrokodonu	30,0
Alkohol stearylowy	44,0
Bezwodny fosforan diwapnia (sproszkowany)	62,0
Mikrokrystaliczna celuloza	62,0
Behenian gliceryny	20,0
Granulat naltreksonu•HCl (Przykład 2)	70,0
Stearynian magnezu	2,0
Opadry Red	10,0
Oczyszczona woda	56,7*
Łącznie	300,0

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearynowego przez młynek wstrząsowy.
2. Mieszanie Zmieszać biwinian hydrokodonu, zmielony alkohol stearylowy, bezwodny fosforan diwapnia, mikrokrystaliczną celulozę, i behenian gliceryny w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wyłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wyłaczarki i zbierać powstały ogrzany materiał na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić na ochłodzenie wyłaczanego produktu na przenośniku.
5. Mielenie Zemleć ochłodzony produkt wyłaczany stosując młynek wstrząsowy.
6. Mieszanie Zmieszać zmielony produkt wyłaczany, granulat naltreksonu•HCl (z przykładu 2) i stearynian magnezu.
7. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
8. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 6

Tabletki oksykodonu•HCl o kontrolowanym uwalnianiu z kulkami naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
1	2
Oksykodon•HCl	20,00
Osuszona rozpryskowo laktoza	59,25
Powidon	5,00

cd. tabeli

1	2
Eudragit RS 30D (sucha masa)	10,00
Triacetyna	2,00
Alkohol stearylowy	25,00
Talk	2,50
Stearynian magnezu	1,25
Kulki naltreksonu•HCl (Przykład 1)	84,00
Opadry Pink	6,00
Oczyszczona woda	34,00*
Łącznie	215,00

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Plastyfikować Eudragit triacetyną mieszając.
roztworu
2. Granulacja Umieścić oksykodon•HCl, osuszoną rozpryskowo laktozę i powidon w granulatorze ze złożem fluidalnym i nałożyć powyższy roztwór.
3. Mielenie Przepuścić granulat przez obrotowy łopatkowy młyn.
4. Suszenie Osuszyć granulat, jeśli jest zbyt wilgotny
5. Woskowanie Stopić alkohol stearynowy i woskować powyższy granulat dodając stopiony alkohol stearylowy do granulatu z mieszaniem.
6. Chłodzenie Ochłodzić woskowany granulat w suszarce ze złożem fluidalnym.
7. Mielenie Przepuścić ochłodzony woskowany granulat przez obrotowy łopatkowy młyn.
8. Mieszanie Zmieszać zmielony woskowany granulat, talk, stearynian magnezu i kulki naltreksonu•HCl (z przykładu 1).
9. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
10. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 7

Tabletki oksykodonu•HCl o kontrolowanym uwalnianiu z granuletem naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Oksykodon•HCl	20,00
Osuszona rozpryskowo laktoza	59,25
Powidon	5,00
Eudragit RS 30D (sucha masa)	10,00
Triacetyna	2,00
Alkohol stearylowy	25,00
Talk	2,50
Stearynian magnezu	1,25
Granulat naltreksonu•HCl (Przykład 2)	70,00
Opadry Pink	6,00
Oczyszczona woda	34,00*
Łącznie	201,00

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Plastyfikować Eudragit triacetyną mieszając,
2. Granulacja Umieścić oksykodon•HCl, osuszoną rozpryskowo laktozę i powidon w granulatorze ze złożem fluidalnym i nałożyć powyższy roztwór.
3. Mielenie Przepuścić granulat przez obrotowy łopatkowy
4. Suszenie Osuszyć granulat jeżeli jest zbyt
5. Woskowanie Stopić alkohol stearylowy i woskować powyższy granulat dodając stopiony alkohol stearylowy do granulatu z mieszaniem.
6. Chłodzenie Ochłodzić woskowany granulat w suszarce ze złożem fluidalnym.
7. Mielenie Przepuścić ochłodzony woskowany granulat przez obrotowy łopatkowy młyn.
8. Mieszanie Zmieszać zmielony woskowany granulat, talk, stearynian magnezu i granulat naltreksonu•HCl (z przykładu 2).
9. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
10. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 8

Kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu hydromorfonu•HCl z wytłaczanymi granulkami naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Hydromorfon•HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etyloceluloza	4,5
Alkohol stearylowy	27,0
Granulki naltreksonu•HCl (Przykład 3)	240,0
Twarde żelatynowe kapsułki	
Łącznie	360,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearynowego przez młyn udarowy.
2. Mieszanie Zmieszać hydromorfon•HCl, Eudragit, etylocelulozę i zemleć alkohol stearylowy w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wytłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom ostygnąć na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując granulator.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żadaną frakcję sitową.
7. Kapsułkowanie Wprowadzić wytłoczone granulki hydromorfonu•HCl po 120 mg i granulki naltreksonu•HCl (z przykładu 3) po 240 mg do twardych żelatynowych kapsułek.

P r z y k ł a d 9

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu biwinianu hydrokodonu z kulkami naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
1	2
Biwinian hydrokodonu	30,0
Alkohol stearylowy	44,0
Bezwodny fosforan diwapnia (sproszkowany)	62,0

cd. tabeli

1	2
Mikrokrystaliczna celuloza	62,0
Behenian gliceryny	20,0
Kulki naltreksonu•HCl (Przykład 1)	84,0
Stearynian magnezu	2,0
Opadry Red	10,0
Oczyszczona woda	56,7*
Łącznie	314

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młynek wstrząsowy.
2. Mieszanie Zmieszać biwinian hydrokodonu, zmielony alkohol stearylowy, bezwodny fosforan diwapnia, mikrokrystaliczną celulozę i behenian gliceryny w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wyłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wyłaczarki i zbierać powstały ogrzany materiał na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić na ochłodzenie wyłaczanego produktu na przenośniku.
5. Mielenie Zemleć ochłodzony produkt wyłaczany stosując młynek wstrząsowy.
6. Mieszanie Zmieszać zmielony produkt wyłaczany, kulki naltreksonu•HCl (z przykładu 1) i stearynian magnezu.
7. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
8. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 10

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu biwinianu hydrokodonu z granulem naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Biwinian hydrokodonu	30,0
Alkohol stearylowy	44,0
Bezwodny fosforan diwapnia (sproszkowany)	62,0
Mikrokrystaliczną celulozę	62,0
Behenian gliceryny	20,0
Granulat naltreksonu•HCl (przykład 2)	70,0
Stearynian magnezu	2,0
Opadry Red	10,0
Oczyszczona woda	56,7*
Łącznie	300,5

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearynowego przez młynek wstrząsowy.
2. Mieszanie Zmieszać biwinian hydrokodonu, zmielony alkohol stearylowy, bezwodny fosforan diwapnia, mikrokrystaliczną celulozę i behenian gliceryny w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wyłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wyłaczarki i zbierać powstały ogrzany materiał na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić na ochłodzenie wyłaczanego produktu na przenośniku.
5. Mielenie Zemleć ochłodzony produkt wyłaczany stosując młynek wstrząsowy.

6. Mieszanie Zmieszać zmielony produkt wytłaczany, granulat naltreksonu•HCl (z przykładu 2) i stearynian magnezu.
7. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
8. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

Przykład 11

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu oksykodonu•HCl z kulkami naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Oksykodon•HCl	20,00
Osuszona rozpryskowo laktoza	58,75
Powidon	5,00
Eudragit RS 30D (sucha masa)	10,00
Triacetyna	2,00
Alkohol stearylowy	25,00
Talk	2,50
Stearynian magnezu	1,25
Kulki naltreksonu•HCl (przykład 1)	84,00
Opadry Pink	6,00
Oczyszczona woda	34,00*
Łącznie	215,00

*Pozostaje w produkcie jako resztkowa wilgotność.

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Plastyfikować Eudragit triacetyną mieszając.
2. Granulacja Umieścić oksykodon•HCl, osuszoną rozpryskowo laktozę i powidon w granulatorze ze złożem fluidalnym i nałożyć powyższy roztwór.
3. Mielenie Przepuścić granulat przez obrotowy łopatkowy młyn.
4. Suszenie Osuszyć granulat, jeśli jest zbyt wilgotny.
5. Woskowanie Stopić alkohol stearylowy i woskować powyższy granulat dodając stopiony alkohol stearylowy do granulatu z mieszaniem.
6. Chłodzenie Ochłodzić woskowany granulat w suszarce ze złożem fluidalnym.
7. Mielenie Przepuścić ochłodzony woskowany granulat przez obrotowy łopatkowy młyn.
8. Mieszanie Zmieszać zmielony woskowany granulat, talk, stearynian magnezu i kulki naltreksonu•HCl (z przykładu 1).
9. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
10. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

Przykład 12

Tabletki o kontrolowanym uwalnianiu oksykodonu•HCl z granulem naltreksonu•HCl

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
1	2
Oksykodon•HCl	20,00
Osuszona rozpryskowo laktoza	58,75
Powidon	5,00
Eudragit RS 30D (sucha masa)	10,00

cd. tabeli

1	2
Triacetyna	2,00
Alkohol stearylowy	25,00
Talk	2,50
Stearynian magnezu	1,25
Granulat naltreksonu•HCl (przykład 2)	70,00
Opadry Pink	6,00
Oczyszczona woda	34,00*
Łącznie	201,00

*Pozostaje w produkcie jako reszkowa wilgotność.

Proces:

1. Przygotowanie roztworu Plastyfikować Eudragit triacetyną mieszając.
2. Granulacja Umieścić oksykodon•HCl, osuszoną rozpryskowo laktozę i powidon w granulatorze ze złożem fluidalnym i nałożyć powyższy roztwór.
3. Mielenie Przepuścić granulat przez obrotowy łopatkowy młynek.
4. Suszenie Osuszyć granulat, jeśli jest zbyt wilgotny.
5. Woskowanie Stopić alkohol stearylowy i woskować powyższy granulat dodając stopiony alkohol stearylowy do granulatu z mieszaniem.
6. Chłodzenie Ochłodzić woskowany granulat w suszarce ze złożem fluidalnym.
7. Mielenie Przepuścić ochłodzony woskowany granulat przez obrotowy łopatkowy młynek.
8. Mieszanie Zmieszać zmielony woskowany granulat, talk, stearynian magnezu, i granulat naltreksonu•HCl (z przykładu 2).
9. Prasowanie Sprasować powstały granulat stosując tabletkarkę.
10. Powlekanie Przygotować roztwór powlekający filmem dyspergując Opadry w oczyszczonej wodzie i nakładając na rdzenie tabletek.

P r z y k ł a d 13

Kapsułki o kontrolowanym uwalnianiu hydromorfonu•HCl z wytłaczanymi granulkami naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Hydromorfon•HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,0
Etyloceluloza	4,5
Alkohol stearylowy	27,0
Granulki naltreksonu•HCl (przykład 3)	240,0
Twarde żelatynowe kapsułki	√
Łącznie	360,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młyn udarowy.
2. Mieszanie Zmieszać hydromorfon•HCl, Eudragit, etylocelulozę i zemleć alkohol stearylowy w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wytłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom oziębć się na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując granulator.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żadaną frakcję sitową.

7. Kapsułkowanie Wprowadzić wytłoczone granulki hydromorfonu•HCl przy 120,0 mg i granulki naltreksonu•HCl (z przykładu 3) przy 240 mg do twardych żelatynowych kapsułek.

P r z y k ł a d 14

Tabletki chlorowodoru oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu
10 mg - Wytwarzanie organiczne

Chlorowodorek oksykodon (10 mg/tabletkę) i osuszoną rozpryskowo laktozę (71,25 mg/tabletkę) przenosi się do odpowiednich rozmiarów mieszalnika i miesza przez w przybliżeniu 6 minut. Proszek Eudragit® RS PM (6 mg/tabletkę) dysperguje się w etanolu. Podczas mieszania proszków granuluje się je z dyspersją i miesza do utworzenia granularnej masy. Dodaje się w razie potrzeby dodatkowy etanol dla osiągnięcia końca granulacji. Granulat przenosi się do suszarki ze złożem fluidalnym i osusza w temperaturze 30°C, a następnie przepuszcza przez sito 12 mesh. Pozostały Eudragit® RS PM (9 mg/tabletkę) dysperguje się w rozpuszczalniku z 90 części etanolu i 10 części oczyszczonej wody; i natryskuje na granulki w granulatorze/suszarce ze złożem fluidalnym w temperaturze 30°C. Następnie, granulat przepuszcza się przez sito 12 mesh. Alkohol stearylowy (25 mg/tabletkę) stapia się w temperaturze w przybliżeniu 60-70°C. Ciepłe granulki zawraca się do mieszalnika. Mieszając dodaje się stopiony alkohol stearylowy. Powlekane granulki usuwa się z mieszalnika i pozostawia do ochłodzenia, i przepuszcza się przez sito 12 mesh. Następnie granulat miesza się z cząstkami naloksonu (w przybliżeniu 1-5 mg na tabletkę) powlekanyymi powłoką powodującą, że nalokson jest zasadniczo nieuwalniany, i farmaceutycznie pożądanymi zaróbkami tabletkującymi, np., talkiem i stearynianem magnezu w odpowiednim mieszalniku i prasuje w tabletki.

Cząstki naloksonu mają średnicę około 0,5 do 2 mm. Cząstki naloksonu powlekane powłoką powodującą, że nalokson jest zasadniczo nieuwalniany, można wytwarzać rozpylając na cząstki kompozycję powlekającą zawierającą polimer celulozowy lub polimer akrylowy, które jest nierozpuszczalne w wodzie i nieprzepuszczalne dla naloksonu. Odpowiednie cząstki obejmują granulki, peletki, sterydy lub kulki zawierające nalokson. Gdy cząstki są kulkami lub granulkami, można je wytwarzać rozpuszczając nalokson w roztworze i rozpylając go na obojętne granulki lub kulki.

Korzystnie, kompozycja powlekająca obejmuje Eudragit®-RS, który można stosować w postaci wodnej zawiesiny i w kombinacji z plastyfikatorem, takim jak, np. trietylocytrynian acetylu i/lub tributylcytrynian acetylu.

Korzystnie, kompozycja powlekająca obejmuje Eudragit® RS, który można stosować w postaci wodnej zawiesiny i w kombinacji z plastyfikatorem, takim jak, np. trietylocytrynian acetylu i/lub tributylcytrynian acetylu.

P r z y k ł a d 15

Sposób leczenia bólu

Doustna postać dawki według niniejszego wynalazku może być podawana pacjentowi uzyskując złagodzenie bólu. Doustna postać dawki może obejmować doustnie skuteczną ilość związku agonistycznego opioidu i związku antagonistycznego opioidu, który uczyniono zasadniczo nieuwalnianym.

Gdy doustna postać dawki jest podawana doustnie i podawana do przewodu pokarmowego pacjenta potrzebującego leczenia bólu, związek agonistyczny opioidu uwalnia się z postaci dawki podczas normalnego trawienia, powodując znieczulenie pacjenta. Lecząc związek antagonistyczny opioidu, ponieważ uczyniono go zasadniczo nieuwalnianym, nie jest zasadniczo uwalniany podczas przejścia przez układ pokarmowy. Korzystnie, zasadniczo nieuwalniania postać związku antagonistycznego jest odporna na środki przeczyszczające (olej mineralny) stosowane do zwalczania opóźnionego przechożenia przez okrężnicę, lub stanów bezkwaśności. Pacjenci pobierający doustną postać dawki zgodnie ze wskazaniami, bez manipulacji nią (np. przez mechaniczne mieszanie, ogrzewanie lub rozpuszczanie w rozpuszczalniku), nie będą absorbowali związku antagonistycznego opioidu w dostatecznej ilości w dowolnym okresie podczas dawkowania preparatu, tak że skuteczność przeciwbólowa związku agonistycznego opioidu jest zmniejszana lub eliminowana przez związek antagonistyczny. Innymi słowy, ilość związku antagonistycznego opioidu uwalnianego z postaci dawki (gdy jest podawana doustnie nietknięta) i absorbowanego z przewodu pokarmowego i gromadzonego w ciele pacjenta, nie podnosi się do poziomu, który znacząco wpływa lub zmienia przeciwbólową skuteczność dawki związku agonistycznego opioidu zawartego w postaci dawki.

P r z y k ł a d 16

Sposób zapobiegania niewłaściwemu użytkowi związku agonistycznego opioidu

Doustną postać dawki według niniejszego wynalazku można stosować do zapobiegania potencjałowi nadużywania związku agonistycznego opioиду zawartego w niej. Doustna postać dawki obejmuje związek agonistyczny opioidu w kombinacji ze związkiem antagonistycznym opioidu. Związek antagonistyczny opioidu jest obecny w postaci zasadniczo nieuwalnialnej podczas trawienia. Tak więc, gdy doustna postać dawki jest dostarczana do przewodu pokarmowego doustnie zgodnie z zamierzeniem, bez manipulacji nad nią, zapobiega się zasadniczo uwalnianiu związku antagonistycznego do układu pokarmowego. Lecz jeśli doustna postać dawki jest zmanipulowana, np., przez mechaniczne mieszanie (np., kruszenie, ucieranie, mielenie), ogrzewanie (np., temperatury powyżej 45°C, korzystnie pomiędzy 45 do 50°C), lub rozpuszczanie postaci dawki w rozpuszczalniku (z ogrzewaniem lub bez), postać dawki jest blokowana związkiem antagonistycznym opioidu, który jest teraz dostępny osłabiając efekty opioidu. Tak więc, gdy postać dawki jest żuta, kruszona, ogrzewana lub rozpuszczona w rozpuszczalniku, i następnie podawana doustnie, donosowo, pozajelitowo lub podjęzykowo, wpływ związku agonistycznego opioidu jest co najmniej częściowo blokowany związkiem antagonistycznym opioidu.

Przykład 17

W tym badaniu na ludziach, 12 uzależnionych od morfiny pacjentów oceniono na nagłe odstawienie po podawaniu tabletek natychmiastowego uwalniania hydrokodonu podawanych równocześnie z dawką naltreksonu w zakresie od 0,25 do 8 mg. Układem eksperymentu była pojedyncza ślepa, pojedynczo-dawkowa, kontrolowana placebo z rosnącą dawką naltreksonu. Po podawaniu badanych leków, dokonano subiektywnych i fizjologicznych pomiarów podatności na nadużycie i odstawienie w zakresie 32-krotnych dawek naltreksonu. Dane sugerują, że przy dawce 1 mg naltreksonu, uzależnieni od opioidu pacjenci wykazują mniejsze upodobanie w związku agonistycznym względem kombinacji z placebo i uzyskiwali stężenie w osoczu dające 50% maksymalnej oceny zespołu odstawienia.

Przykład 18

Była to randomizowana, podwójnie ślepa kontrolowana placebo próba badająca próg odstawienia indukowany przez natychmiastowe uwalnianie naltreksonu u 12 uzależnionych od metadonu pacjentów. Chociaż studium było niezakończone, tymczasowa analiza pokazuje, że 0,5 mg naltreksonu mogło ujawnić oznaki i objawy odstawienia w tej populacji. Te badania sugerują, że dawka naltreksonu potrzebna do wywołania objawów odstawienia u uzależnionych od opioidu pacjentów leży pomiędzy 0,25 i 1 mg.

Przykład 19

To jest randomizowana pojedyncza ślepa, pojedynczodawkowa, kontrolowana przez placebo 10-drogowa krzyżowa próba badająca wpływ naltreksonu na subiektywne i fizjologiczne efekty 15 mg hydrokodonu u 16 normalnych pacjentów. Dawki naltreksonu wahały się od 0,4 do 12,8 mg. W tym badaniu, 0,4 mg naltreksonu mogło antagonizować kilka centralnie mediowanych opiodowych efektów hydrokodonu, w tym zwężenia źrenic. W oparciu o te dane, zasadniczo niższe dawki poniżej 0,25 mg naltreksonu wykażą mały antagonizm towarzyszącego związku agonistycznego. Wspiera to nieobecność objawów odstawienia obserwowanych u pacjentów w przykładzie 17 otrzymujących 0,25 mg.

Kliniczne dane dla przykładów 17, 18 i 19 sugerują, że biodostępne, dawki natychmiastowego uwalniania 0,125 mg naltreksonu (lub równoważne szybkiego uwalniania z postaci dawki o kontrolowanym uwalnianiu) nie wpłyną na działanie przeciwbólowe w znaczącym stopniu, podczas gdy większe natychmiastowe uwalnianie biodostępnego leku (0,25 mg lub większe) spowoduje je. Te kliniczne dane pokazują, że wprowadzenie naltreksonu do opiodowej matrycy dla tego przykładu w stosunku 1:15 do 1:30 mg naltreksonu/mg hydrokodonu, i że stosunek uwalniania manipulowanego/nietkniętego wynosi co najmniej 4:1 i korzystnie więcej. Lub alternatywnie można zdefiniować, że mniej niż 0,25 mg naltreksonu jest uwalniane z nietkniętej postaci dawki, i 0,25 mg lub więcej naltreksonu jest uwalniane z pokruszonej postaci dawki.

Przykład 20

Kulki naltreksonu•HCl

Receptura:

	Składniki	Amt/jednostkę (mg)
1	2	3
Etap 1. Warstwa leku	Naltrekson-HCl	0,6
	Kulki nonparelowe (30/35 mesh)	61,4
	Opadry Clear (Hydroksypropylometyloceluloza)	0,6

cd. tabeli

1	2	3
	Woda	
Etap 2. Powłoka polimeru anionowego	Eudragit L30D (suchy)	6,3
	Cytrynian tributylu	1,6
	Talk	3,1
	Woda (odparowuje podczas procesu)	
Etap 3. Powłoka przedłużonego uwalniania	Eudragit RS30D (suchy)	17,9
	Cytrynian tributylu	4,5
	Talk	8,8
	Woda (odparowuje podczas procesu)	
Etap 4. Powłoka uszczelniająca	Opadry Clear (Hydroksypropylometyloceluloza)	3,2
	Woda (odparowuje podczas procesu)	
Łącznie (względem suchej masy)		108

Procedura wytwarzania kulek

1. Rozpuścić naltrekson•HCl i Opadry Clear w wodzie. Rozpylić roztwór leku na kulki nonparelowskie w powlekarce ze złożem fluidalnym z wkładką Wurster.
2. Zdyspergować Eudragit L30D, cytrynian tributylu i talk w wodzie. Rozpylić dyspersję na zapełnione lekiem kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.
3. Zdyspergować Eudragit RS30D, cytrynian tributylu i talk w wodzie. Rozpylić dyspersję na kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.
4. Rozpuścić Opadry Clear w wodzie. Rozpylić roztwór na kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.
5. Utwardzać kulki w temperaturze 60°C przez 24 godziny.

Sposób rozpuszczania

1. Aparat - USP Typ II (łopatkowy), 75 obrotów na minutę w temperaturze 37°C

1. Czas próbkowania: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Środowisko: SGF przez godzinę/SIF później

Metoda analityczna: Wysokowydajna cieczowa chromatografia

Wyniki i dyskusja:

Kulki (108 mg) wykazały następujące wyniki rozpuszczania :

Czas (h)	1	2	4	12	24	36
Średni % rozpuszczenia	nw	nw	nw	nw	6,0	10,0

nw = nie wykryto

Wyniki rozpuszczania pokazują, że tylko około 10% naltreksonu•HCl (0,06 mg) uwolniło się po 36 godzinach w łaźni rozpuszczającej. Te kulki nie będą biologicznie dostępne po doustnym pobraniu bez uszkodzenia.

Naltrekson•HCl jest bardzo dobrze rozpuszczalny w wodzie. Ma skłonność do migracji przez film przedłużonego uwalniania podczas procesu powlekania wodnym filmem (etap 3). Jeśli migracja zajdzie podczas tego etapu powlekania, film stanie się porowaty podczas rozpuszczania i szybkość uwalniania leku będzie względnie duża. Anionowa powłoka (etap 2) tworzy nierozpuszczalną w wodzie kompleksową warstwę z protonowaną solą naltreksonu•HCl i zapobiegne migracji leku przez następną powłokę przedłużonego uwalniania.

Rozpuszczanie uszkodzonych kulek

Symulowany proces manipulacji

Około 108 mg kulek naltreksonu zmielono w moździerzu tłuczkiem dla sproszkowania do badania rozpuszczania.

Metoda rozpuszczania - jak powyżej

Wyniki i dyskusja:

Uszkodzone kulki (108 mg) wykazały następujące wyniki rozpuszczania :

Czas (h)	0,25	0,5	1
Średni % rozpuszczenia	91	100	104

Widać więc, że w godzinie 1 z nietkniętej kulki nie wydzielą się wykrywalna ilość NTX, jednak po pokruszeniu uwalnia się całość NTX, 0,6 mg. Przedstawiono to graficznie na fig. 1. Tak więc stosunek pokruszone/nietknięte w 1 godzinie wynosi 100:0 i to przekracza kryterium > 4:1 wnioskowane z przykładów 17, 18 i 19.

P r z y k ł a d 21

Kapsułki oksykodonu IR z kulkami naltreksonu

Receptura:

	Składniki	Amt/jednostkę * (mg)
Etap 1 . Warstwa leku	oksykodon•HCl	5,0
	Non-pareil kulki (30/35 mesh)	1,25
	Hydroksyprometyloceluloza (HPMC)	54,35
	Woda (odparowuje podczas procesu)	
Etap 2. Powłoka filmu	Opadry Butterscotch	1,9
	Woda (odparowuje podczas procesu)	
Etap 3. Kapsułkowanie	kulki OxyIR (etap 2)	62,5
	Kulki naltreksonu (Przykład 20) *	108

* Dla zaślepienia kulek OxyIR, kulki naltreksonu będą wymagały stosowania Opadry Butterscotch jako powłoki uszczelniającej w etapie 4, przykład 20.

Procedura wytwarzania

1. Rozpuścić oksykodon•HCl i HPMC w wodzie. Rozpylić roztwór leku na kulki nonparelowe w powlekarce ze złożem fluidalnym z wkładką Wurster.

2. Rozpuścić zabudowany Opadry w wodzie. Powlekać filmem wypełnione lekiem kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.

3. Zmieszać równą ilość kulek OxyIR i naltreksonu. Kapsułkować w twarde żelatynowe kapsułki.

P r z y k ł a d 22

Kapsułki siarczanu morfiny o kontrolowanym uwalnianiu z kulkami naltreksonu

Receptura:

	Składniki	Amt/jednostkę * (mg)
1	2	3
Etap 1. Ładunek leku	Siarczan morfiny	60,0
	Laktoza niewymacywalna	12,0
	Eudragit RS30D	2,0
	Powidon	3,5
	Nonparelowy PG 30/35	16,8
	Opadry blue	4,9
	Woda	
Etap 2. Powłoka kontrolowanego uwalniania	kulki MSIR (etap 1)	99,2
	Eudragit RS 30D	4,712
	Eudragit RL 30D	0,248
	Cytrynian trietylu	0,992

cd. tabeli

1	2	3
	Talk	1,884
	Opadry blue	5,639
	Woda	
Etap 3. Kapsułkowanie	Kulki MSCR (powyżej)	212
	Kulki naltreksonu (przykład 20) *	108

* Dla zaślepienia kulek MSCR, kulki naltreksonu muszą użyć Opadry blue jako powłoki uszczelniającej w etapie 4, przykład 22.

Procedura wytwarzania

1. Zdyspergować powidon i Eudragit RS30D w wodzie. Zmieszać siarczan morfiny i laktozę.
2. Wprowadzić kulki do przetwornika wirnikowego. Rozpylić mieszanę proszku leku i środka wiążącego roztwór na kulki.
3. Powlekać filmem powyższe kulki w przetworniku wirnikowym.
4. Zdyspergować Eudragit RS30D, RL 30D, cytrynian trietylu talk i cytrynian trietylu w wodzie. Powlekać powyższe kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym z wkładką Wurster.
5. Utwardzać kulki (kulki MSCR).
6. Zmieszać równą ilość kulek MSCR i kulki naltreksonu. Kapsułkować w twarde żelatynowe kapsułki.

Przykład 23

Wyłaczane granulki naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Naltrekson•HCl	2,0
Eudragit RSPO	88,0
Alkohol stearylowy	15,0
Kwas stearynowy	15,0
Butylowany hydroksytoluen (BHT)	1,0
Łącznie	121,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearynowego przez młynek.
2. Mieszanie Zmieszać naltrekson•HCl, Eudragit, mielony alkohol stearylowy, kwas stearynowy i BHT w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wyłaczanie W sposób ciągły wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wyłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom oziębć się na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki 1 mm stosując peletyzer.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żądaną frakcję sitową.

Sposób rozpuszczania

1. Aparat- USP typ II (łopatkowy), 75 obrotów na minutę w temperaturze 37°C
2. Czas próbkowania: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
3. Środowisko: SGF przez godzinę/ SIF później
4. Metoda analityczna: Wysokowydajna cieczowa chromatografia

Wyniki

Czas (h)	1	2	4	8	12	24	36
Średni % rozpuszczenia	1,3	2,6	2,9	3,6	4,0	5,2	6,2

Symulowany proces manipulacji

Granulki naltreksonu zmielono w młynku tarczowym dla sproszkowania do badania rozpuszczania.

Metoda rozpuszczania - jak powyżej

Wyniki:

Czas (h)	1
Średni % rozpuszczenia	33,5

Tak więc uwalnianie z nietkniętych granulek wynosi 0,026 mg w godzinie 1, a po pokruszeniu wynosi 0,67 mg w godzinie 1. Ten stosunek pokruszonych do nietkniętych wynosi również powyżej 4:1. Przedstawiono to graficznie na fig. 2.

Przykład 24

Wytłaczane granulki naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Naltrekson•HCl	2,0
Eudragit RSPO	96,0
Alkohol stearylowy	22,0
Dwuzasadowy fosforan wapnia	6,0
Butylowany hydroksytoluen (BHT)	1,0
Łącznie	127,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młynek.
2. Mieszanie Zmieszać naltrekson•HCl, Eudragit, zmielony alkohol stearylowy, dwuzasadowy fosforan wapnia i BHT w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wytłaczanie Ciągłe wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom ochłodzić się na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując peletyzer.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żądaną frakcję sitową.

Sposób rozpuszczania

4. Aparat - USP typ II (łopatkowy), 75 obrotów na minutę w temperaturze 37°C
5. Czas próbkowania: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36
6. Środowisko: SGF przez godzinę/ SIF później
7. Metoda analityczna: Wysokowydajna cieczowa chromatografia

Wyniki:

Czas (h)	1	2	4	8	12	24	36
Średni % rozpuszczenia	3,1	5,9	8,9	12,2	14,7	19,9	24,6

Symulowany proces manipulacji

Granulki naltreksonu zmielono w młynku tarczowym dla sproszkowania do badania rozpuszczania.

Metoda rozpuszczania: Jak powyżej

Wyniki:

Czas (h)	1
Średni % rozpuszczenia	36,4

Tak więc uwalnianie z nietkniętych granulek wynosi 0,062 mg w godzinie 1, a po pokruszeniu wynosi 0,728 mg w godzinie 1. Ten stosunek pokruszonych do nietkniętych wynosi również powyżej 4:1. Przedstawiono to graficznie na fig. 3.

Przykład 25

Możliwe kapsułki hydromorfonu•HCl CR z wytłaczanymi granulkami naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Hydromorfon•HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etyloceluloza	4,5
Alkohol stearylowy	27,0
Granulki naltreksonu•HCl (przykład 23)	121,0
Twarde żelatynowe kapsułki	√
Łącznie	241,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młyn udarowy.
2. Mieszanie Zmieszać hydromorfon•HCl, Eudragit, etylocelulozę i zemleć alkohol stearylowy w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wytłaczanie Ciągłe wprowadzać zmieszany materiał do dwuśrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom ochłodzić się na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując peletyzer.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żądaną frakcję sitową.
7. Kapsułkowanie Wprowadzić wytłoczone granulki hydromorfonu•HCl 120 mg i granulki naltreksonu (z przykładu 23) 121 mg do twardych żelatynowych kapsułek.

Przykład 26

Możliwe kapsułki hydromorfonu•HCl CR z wytłaczanymi granulkami naltreksonu•HCl

Receptura:

Składnik	Amt/jednostkę (mg)
Hydromorfon•HCl	12,0
Eudragit RSPO	76,5
Etyloceluloza	4,5
Alkohol stearylowy	27,0
Granulki naltreksonu•HCl (Przykład 24)	127,0
Twarde żelatynowe kapsułki	√
Łącznie	247,0

Proces:

1. Mielenie Przepuścić płatki alkoholu stearylowego przez młyn udarowy.
2. Mieszanie Zmieszać hydromorfon•HCl, Eudragit, etylocelulozę i zemleć alkohol stearylowy w mieszalniku dwuzbiornikowym.
3. Wytłaczanie Ciągłe wprowadzać zmieszany materiał do dwu-śrubowej wytłaczarki i zbierać powstałe nici na przenośnik.
4. Chłodzenie Pozwolić niciom ochłodzić się na przenośniku.
5. Granulowanie Pociąć ochłodzone nici na granulki stosując peletyzer.
6. Przesiewanie Przesiać granulki i zebrać żądaną frakcję sitową.

7. Kapsułkowanie

Wprowadzić wytłoczone granulki hydromorfonu•HCl 120 mg i granulki naltreksonu (z przykładu 24) 127 mg do twardych żelatynowych kapsułek.

P r z y k ł a d 27A

Kulki naltreksonu CR

Opracowano kulki naltreksonu o kontrolowanym uwalnianiu, które można włączać w opioidowy granulat o kontrolowanym uwalnianiu i mieszanina prasować w tabletki. Granulat o kontrolowanym uwalnianiu oksykodonu•HCl stosuje się przykładowo z kulkami naltreksonu.

Receptura 27A.

	Składniki	Amt/j ednostkę * (mg)
Etap 1. Warstwa leku	Naltrekson•HCl	3,3
	Kulki nonparelowe (14/18 mesh)	95,0
	Plasdone C30	1,5
	Talk	0,2
	Woda	
Etap 2. Powłoka uszczelniająca	Opadry Clear (hydroksypropylometyloceluloza)	5,0
	Woda	-
Etap 3. Powłoka przedłużonego uwalniania	Eudragit RS30D (suchy)	17,63
	Cytrynian tributylu	3,53
	Tween 80	0,04
	Talk	8,81
	Woda	
Etap 4. Powłoka uszczelniająca	Opadry Clear (hydroksypropylometyloceluloza)	5,0
	Woda	
Łącznie		140

Procedura wytwarzania kulek

1. Rozpuścić naltrekson•HCl i HPMC w wodzie. Rozpylić roztwór leku na kulki non-pareil w powlekarce ze złożem fluidalnym z wkładką Wurster.

2. Zdyspergować Eudragit L, cytrynian tributylu i talk w wodzie. Rozpylić dyspersję na wypełnione lekiem kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.

3. Zdyspergować Eudragit RS, cytrynian tributylu, i talk w wodzie. Rozpylić dyspersję na kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.

4. Rozpuścić HPMC w wodzie. Rozpylić roztwór na kulki w powlekarce ze złożem fluidalnym.

5. Utwardzać kulki w temperaturze 60°C przez 24 godziny.

Metoda rozpuszczania

1. Aparat - USP typ II (łopatkowy), 75 obrotów na minutę w temperaturze 37°C

2. Czas próbkowania: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Środowisko: SGF przez godzinę/SIF później

4. Metoda analityczna: Wysokowydajna cieczowa chromatografia Wyniki i dyskusja:

Rozpuszczanie naltreksonu z nietkniętych kulek

Czas (h)	1	4	8	12	24	36
Średni % rozpuszczenia	2	2	4	5	6	33

Rozpuszczanie naltreksonu z pokruszonych kulek

Czas (h)	1
Średni % rozpuszczenia	100

Receptura 27B tabletki Oxy/NX CR

	Składniki	Amt/jednostkę * (mg)
Etap 1. Granulacja	oksykodon•HCl	10,0
	Osuszona rozpryskowo laktoza	69,25
	Powidon	5,0
	Eudragit RS30D (suchy)	10,0
	Triacetyna	2,0
	Alkohol stearylowy	25,0
	Talk	2,5
	Magnez	1,25
Etap 2. Tabletka kombinowana	Granulat OxyContin (powyżej)	125
	Kulki naltreksonu CR (receptura 27A)	140

Procedura wytwarzania (Tabletka Oxy/NX CR)

1. Rozpylić dyspersję Eudragit/triacetyna na oksykodon•HCl, osuszoną rozpryskowo laktozę i powidon stosując granulator ze złożem fluidalnym.
2. Wyładować granulat i przepuścić przez młynek.
3. Stopić alkohol stearylowy i dodać do zmielonego granulatu stosując młynek. Pozostawić do ochłodzenia.

4. Przepuścić ochłodzony granulat przez młynek.

5. Nasmarować granulat talkiem i stearynianem magnezu, stosując mieszalnik.

6. Zmieszać kulki naltreksonu z powyższym granulem i sprasować w tabletki.

Sposób rozpuszczania

1. Aparat - USP typ II (łopatkowy), 50 obrotów na minutę w temperaturze 37°C.

2. Czas próbkowania: 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36

3. Środowisko: 900 ml pH 6,5 bufor fosforanowy

4. Metoda analityczna: Wysokowydajna cieczowa chromatografia

Tabletki Oxy/NX CR wykazały następujące wyniki rozpuszczania :

Rozpuszczanie naltreksonu z nietkniętych tabletek

Czas (h)	1	4	8	12	24	36
Średni % rozpuszczenia	1	3	9	15	25	36

Rozpuszczanie naltreksonu z pokruszonych kulek

Czas (h)	1
Średni % rozpuszczenia	95

Zastrzeżenia patentowe

1. Doustna postać dawki zawierającej:

(a) związek agonistyczny opioidu i

(b) związek antagonistyczny opioidu, **znamienna tym**, że związek antagonistyczny jest w postaci multicząstek osobno powlekanych substancją hydrofobową lub gdzie związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy zawierającej hydrofobową substancję, która zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego i stosunek ilości związku antagonistycznego uwalnianego z tej postaci dawki po manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki bez manipulacji wynosi około 4:1 lub więcej, gdzie manipulowanie oznacza zginiatanie, cięcie, które rozrywa postać dawki, działanie rozpuszczalników lub temperatur wyższych niż 45°C.

2. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że stosunek ilości związku antagonistycznego zawartego w postaci dawki bez manipulacji do ilości związku antagonistycznego uwalnianego z tej postaci dawki po 1 godzinie wynosi około 4:1 lub więcej, w oparciu o rozpuszczanie *in vitro* w ciągu 1 godziny tej postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C.

3. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ilość związku antagonistycznego uwalnianego z postaci dawki bez manipulacji po 1 godzinie jest mniejsza niż ilość biorównoważnika 0,25 mg naltreksonu i ilość związku antagonistycznego uwalnianego po 1 godzinie z tej postaci dawki po manipulacji jest ilością równoważną biologicznie 0,25 mg naltreksonu lub większą, przy czym uwalnianie przebiega w oparciu o rozpuszczanie tej postaci dawki w ciągu 1 godziny w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu i aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C.

4. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związkiem antagonistycznym jest naltrekson i ilość naltreksonu uwalnianego z postaci dawki bez manipulacji po 1 godzinie jest mniejsza niż 0,25 mg i ilość naltreksonu uwalnianego po 1 godzinie z tej postaci dawki po manipulacji jest 0,25 mg lub więcej, przy czym uwalnianie przebiega w oparciu o rozpuszczanie w ciągu 1 godziny tej postaci dawki w 900 ml symulowanych soków żołądkowych przy użyciu aparatu USP typ II (łopatkowego) przy 75 obrotach na minutę w temperaturze 37°C.

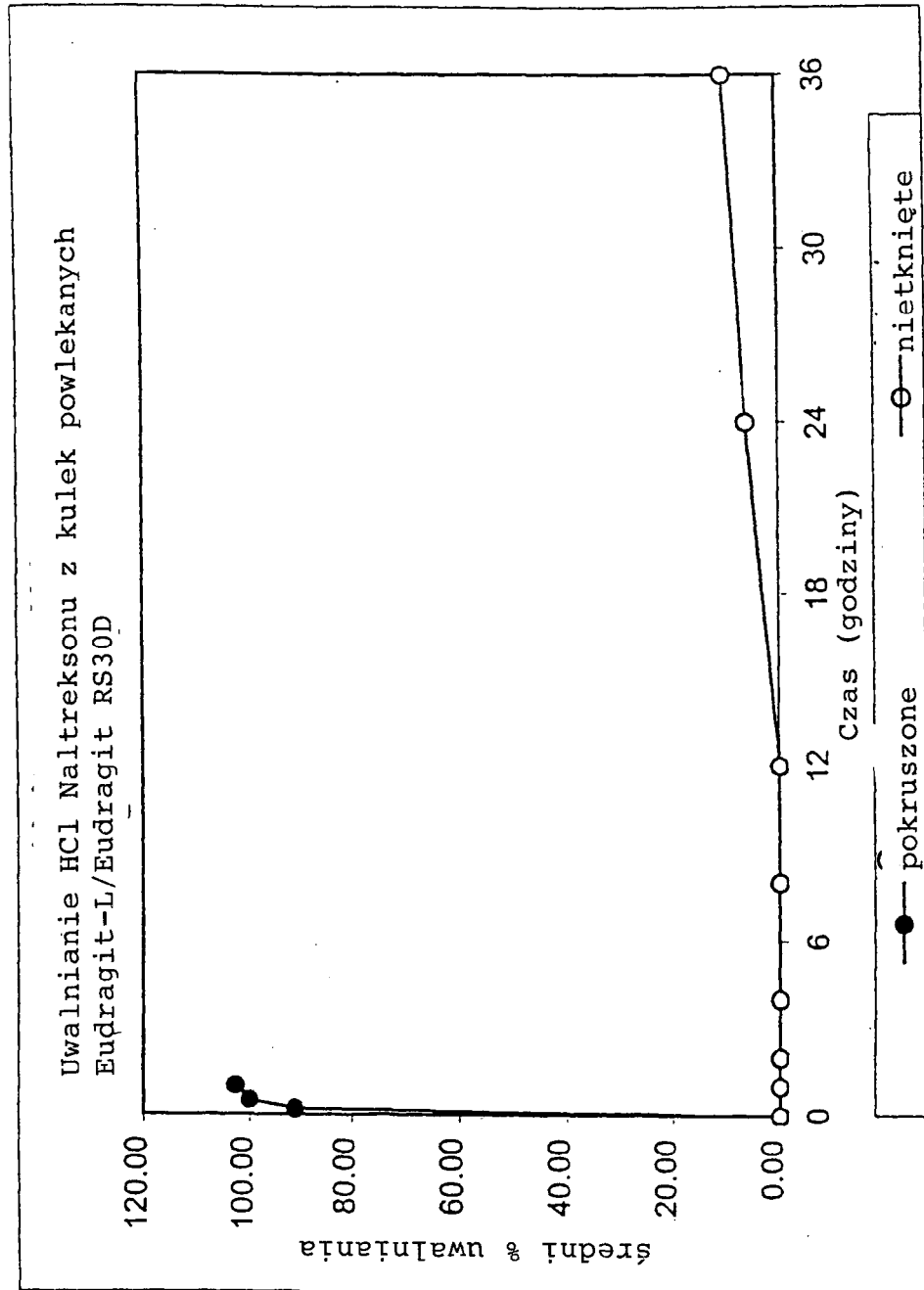
5. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że przez 1 godzinę po doustnym podawaniu, postać dawki uwalnia nie więcej niż 25% związku antagonistycznego, przy czym postać dawki zapewnia znieczulenie i uwolniony związek antagonistyczny nie wpływa na skuteczność przeciwbólową.

6. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek antagonistyczny jest w postaci multicząstek osobno powlekanych substancją, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

7. Doustna postać dawki według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek antagonistyczny jest zdyspergowany w matrycy zawierającej substancję, która zasadniczo zapobiega uwalnianiu związku antagonistycznego.

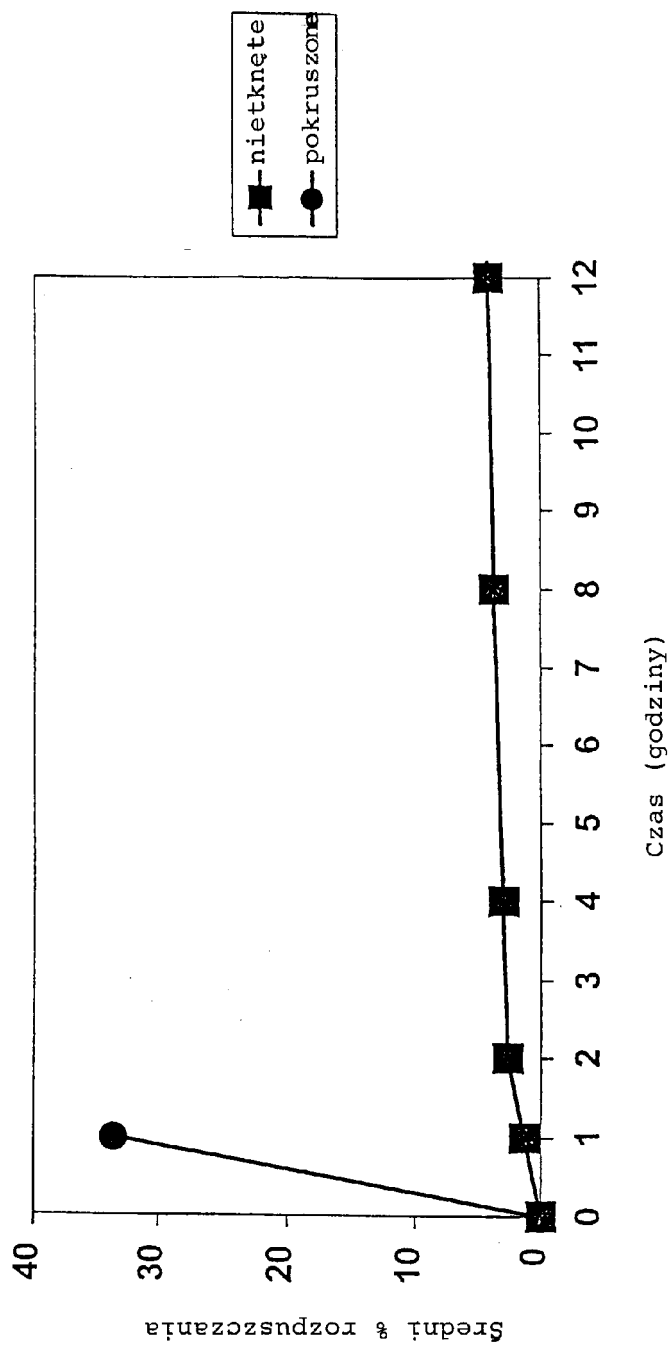
Rysunki

Fig. 1



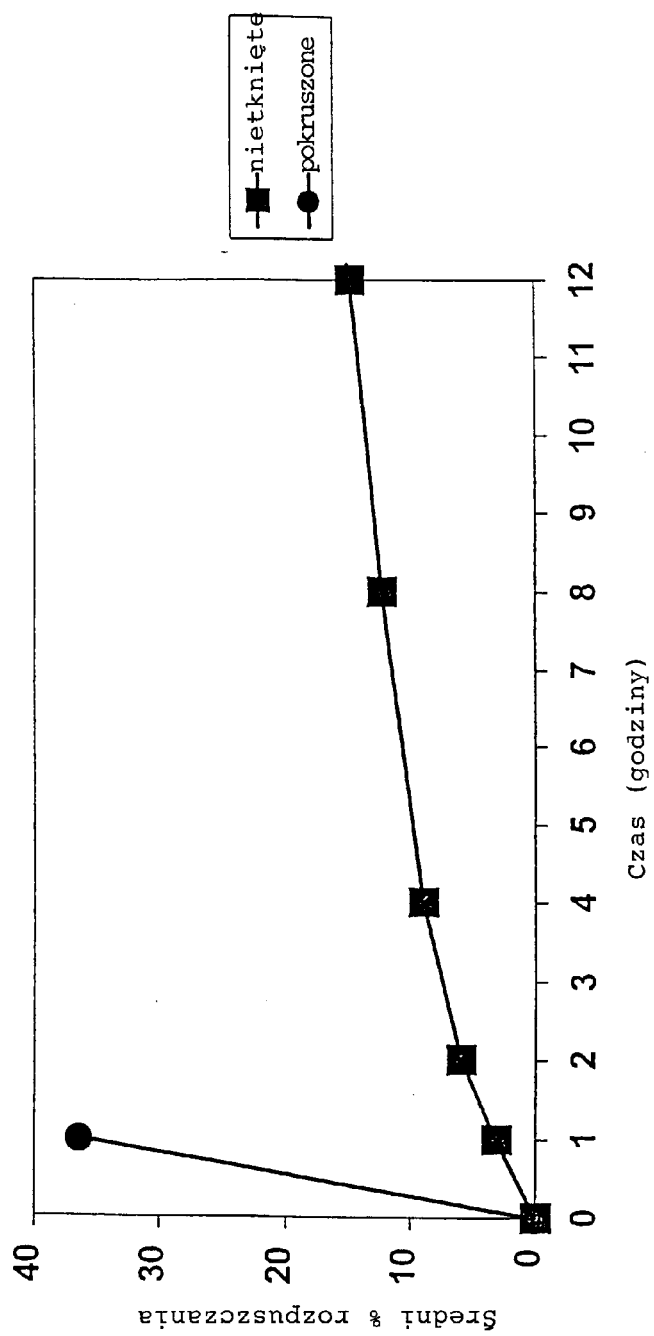
OK-II-16/51329

Fig. 2
Uwalnianie HCl Naltreksonu z nietkniętych i pokruszonych
granulek



OK-II-16/51329

Fig. 3
Uwalnianie HCl Naltreksonu z nietkniętych i pokruszonych
granulek



OK-II-16/51329

