(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 524 556**

(51) Int. Cl.:

A01N 43/04 (2006.01)
A61K 31/015 (2006.01)
A01N 27/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.10.2007** **E 07871139 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014** **EP 2124556**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas**

(30) Prioridad:

09.10.2006 US 850451 P
03.04.2007 US 921563 P
06.07.2007 US 948375 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2014

(73) Titular/es:

CHARLESTON LABORATORIES, INC. (100.0%)
1001 N. US Highway 1, Suite 500
Jupiter, FL 33477 , US

(72) Inventor/es:

BOSSE, PAUL

(74) Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 524 556 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas

Campo técnico

Esta invención se encuentra en el campo de los medicamentos para el tratamiento del dolor.

Antecedentes de la invención

Los medicamentos para el dolor disponibles pueden tener efectos adversos como náuseas, vómitos y erupciones en la piel. Aunque tales medicamentos pueden ser eficaces para proporcionar alivio del dolor, muchos sujetos son incapaces de tolerar dosis recomendadas necesarias para el alivio del dolor eficaz debido a efectos adversos. En consecuencia, sigue habiendo una necesidad de analgésicos eficaces con efectos adversos reducidos dentro del campo de las composiciones analgésicas. Oldfield V, y otros, Drugs, 65, 2337-2354 (2005), revisa el uso en el manejo de dolor agudo de una tableta combinada de oxicodona/ibuprofeno Palangio M y otros, Clinical Therapeutics, Excerpta Medica, Princeton N.J., Vol 24, páginas 87-89 (2002) compara las combinaciones de hidrocodona e ibuprofen contra hidrocodona y acetaminofén en el tratamiento del dolor de la espalda baja moderado o severo. WO 2006/103418 describe tabletas que comprenden un analgésico opioide tal como hidrocodona u oxicodona y un agente antiemético. US 2005/232986 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende prometazina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un segundo fármaco. US 2005/232987 describe una forma de dosificación farmacéutica que comprende al menos un derivado de morfina con actividad antitusivo y un segundo fármaco.

Resumen de la descripción

Se describen en la presente métodos y composiciones diseñadas para tratar un sujeto con una formulación de un fármaco que comprende múltiples agentes activos.

Se describe en la presente una composición que comprende, un analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente que reduce o elimina un efecto adverso de un agente analgésico opioide y un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen en la presente métodos para tratar el dolor que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce o elimina un efecto adverso de un agente analgésico opioide. Por ejemplo, el agente que reduce los efectos adversos es un agente antiemético o antihistamina.

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden de 1 % a 20 % en peso de una antihistamina; de 10 % a 80 % en peso un analgésico no opioide; y de 1 % a 20 % en peso de un analgésico opioide. Tal composición farmacéutica comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina, en donde la relación relativa de dicho analgésico opioide, dicho analgésico no opioide y dicha antihistamina es de 1 a 2: 40 a 45:1 a 2 respectivamente.

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina, las cuales se diseñan para proporcionar una concentración en plasma de dicha antihistamina de una tasa sustancialmente mayor que dicho analgésico opioide y no opioide.

Se describe en la presente es un método de tratar un sujeto para aliviar cualquier afección que pudiera beneficiarse de administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina. La afección puede ser un efecto adverso asociado con la administración de un analgésico opioide.

Se describen en la presente métodos para tratar un sujeto que sufre de o es susceptible al dolor, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un primer componente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; un segundo componente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad eficaz de un tercer componente el cual es una antihistamina.

La presente invención proporciona una tableta de dos capas para el uso en el tratamiento del dolor que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, dicha capa de liberación inmediata que comprende prometazina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta y dicha capa de liberación controlada que comprende

acetaminofeno o ibuprofeno, ketaprofeno, naproxeno, aspirina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos e hidrocodona, oxicodona o fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Resumen de las figuras

La **Figura 1.** ilustra la estructura química del bitartrato de hidrocodona. Este es un analgésico opioide y antitusivo y se presenta como cristales blancos, finos o como un polvo cristalino. El nombre químico es: 4,5α-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona tartrato (1:1) hidrato (2:5). La fórmula química es $C_{18}H_{21}NO_3$•$C_4H_6O_6$•2 1/2 H_2O; M.W. =494.50.
La **Figura 2.** ilustra la estructura química del acetaminofeno, 4'-hidroxiacetanilida. Este es un polvo cristalino ligeramente amargo, blanco, inodoro, es un analgésico y antipirético que no es de salicilato no opioide. La fórmula química es $C_8H_9NO_2$; M.W. = 151.16
La **Figura 3.** ilustra la estructura química de la oxicodona.
La **Figura 4.** ilustra la estructura química de la prometazina.

Descripción detallada

En la presente se describen composiciones que comprenden múltiples agentes activos que son útiles como terapéuticos que alivian, disminuyen o eliminan un efecto adverso asociado con los agentes analgésicos opioides y/o no opioides. Tal composición puede comprender una cantidad eficaz de dos agentes activos, una cantidad eficaz de tres agentes activos, una cantidad eficaz de cuatro agentes activos, una cantidad eficaz de cinco agentes activos o más de cinco agentes activos. Un agente activo es seleccionado de varias clases de fármacos, que incluyen pero sin limitarse a analgésicos opioides, analgésico no opioides, descongestivo, expectorante, medicamentos para adelgazar la mucosidad, antitusivos, antihistaminas o una combinación de éstos.

Se describen en la presente composiciones que comprende un analgésico (por ejemplo, un analgésico o dos, tres o más analgésicos) y un agente activo que reduce los efectos adversos (por ejemplo, una antihistamina o antiemético). Tales analgésicos pueden incluir uno o más analgésicos opioides, o uno o más analgésicos no opioides. En varios casos adicionales las composiciones comprenden una antihistamina, o un antiemético.

Se describe una composición farmacéutica que comprende, una cantidad eficaz de un analgésico opioide, una cantidad eficaz de un agente analgésico no opioide, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto adverso de dichos agentes analgésicos. En un caso, el agente que reduce o elimina un efecto adverso es un agente antiemético o antihistamina. En casos adicionales, el efecto adverso reducido o eliminado se asocia con un analgésico opioide. En un caso, el efecto adverso se asocia con un analgésico no opioide.

En algunos casos, el agente que reduce o elimina un efecto adverso de un agente analgésico opioide es prometazina, dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol y propofol.

En una modalidad, una composición para el uso en la invención comprende un agente analgésico no opioide el cual es acetaminofeno o ibuprofeno.

El agente analgésico opioide puede ser hidrocodona u oxicodona, o una sal farmacéuticamente aceptable, tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato) (cada uno de los anteriores es un agente analgésico opioide o derivado). El agente analgésico opioide puede ser bitartrato de hidrocodona o hidrocloruro de oxicodona.

La composición farmacéutica puede ser en forma de una tableta de múltiples capas, tal como en forma de una tableta de dos capas. La tableta de dos capas puede comprender: (a) una capa interior de liberación inmediata que comprende el agente que reduce o elimina un efecto adverso de un analgésico opioide; y (b) una capa exterior de liberación controlada que comprende el agente que reduce o elimina un efecto adverso de un analgésico opioide, el agente analgésico opioide y el agente analgésico no opioide.

Se describe una composición farmacéutica que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina, en donde dicha composición es capaz de proporcionar una concentración en plasma de dicha antihistamina sustancialmente más rápido que las concentraciones en plasma de dicho analgésico opioide y no opioide que se logran posterior a la administración. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende tres agentes activos, analgésico opioide, analgésico no opioide, y antihistamina o antiemético, proporcionará una concentración en plasma de esta última

antihistamina o antiemético a aproximadamente 1 a aproximadamente 20 minutos, lo cual es sustancialmente más rápido que proporcionar un analgésico, que puede proporcionarse en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente12 horas.

Se describe una composición farmacéutica que comprende de 1 % a 20 % en peso de una antihistamina; de 10 % a 80 % en peso un analgésico no opioide; y de 1 % a 20 % en peso de un analgésico opioide.

En un caso, la composición es capaz de aumentar una concentración en plasma de dicha antihistamina en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración a un sujeto.

En algunos casos, la antihistamina es seleccionada del grupo que consiste en prometazina, dolasetron, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol y propofol.

Se describe un método para tratar un sujeto que lo necesita, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente el cual reduce o elimina un efecto adverso de dichos agentes analgésicos.

Se describe un método para tratar un sujeto que sufre de o es susceptible al dolor, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un primer agente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; una cantidad eficaz de a segundo agente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad eficaz de un tercer agente que reduce un efecto adverso asociado con dichos analgésicos.

En algunos casos, el agente para reducir o eliminar un efecto adverso es prometazina, dolasetron, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol o propofol.

La composición farmacéutica puede ser en cualquier forma descrita en la presente, tal como una tableta de múltiples capas. (por ejemplo, una tableta de dos capas). En un caso, la tableta de capas múltiples es una tableta de dos capas que comprende: (a) una capa exterior de liberación inmediata que comprende un agente que reduce o elimina un efecto adverso de un analgésico opioide; y (b) una capa interior de liberación controlada que comprende, un agente analgésico opioide y un agente analgésico no opioide.

En un caso, el agente (por ejemplo, prometazina) que reduce o elimina los efectos adversos se libera a una tasa sustancialmente mayor que un opioide o analgésico no opioide incluido en una composición farmacéutica de la invención, como se describe adicionalmente en la presente descripción. Por ejemplo, una concentración en plasma del agente que reduce o elimina un efecto adverso de un analgésico opioide se logra en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos, en comparación con una concentración en plasma del analgésico proporcionada en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas. En varios casos, la composición farmacéutica comprende un agente que reduce o elimina un efecto adverso cuyo agente se libera en al menos aproximadamente 1 minuto a al menos aproximadamente 20 minutos. En un caso, tal agente es una antihistamina o antiemético. En varios casos, dicho agente es prometazina, dolasetron, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol o propofol.

En un caso, una composición farmacéutica comprende un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, y un agente útil para evitar y/o suprimir un efecto adverso asociado con el analgésico opioide y/o no opioide. Un efecto adverso de un analgésico opioide y/o no opioide incluye, pero no se limita a, náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones en la piel o erupciones en la piel. En un caso, un efecto(s) adverso(s) reducidos o eliminados se asocia con un analgésico opioide que incluye pero sin limitarse a náuseas, vómitos, estreñimiento o una combinación de estos.

En un caso adicional, el agente analgésico opioide es, por ejemplo, hidrocodona, oxicodona o fentanilo; el agente analgésico no opioide es, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, ketaprofeno, naproxeno, o aspirina; y el agente útil para evitar y/o suprimir un efecto adverso es, por ejemplo, una antihistamina tal como prometazina.

En otro caso una composición comprende un agente analgésico, un agente antitusivo, y un agente útil para evitar y/o

suprimir un efecto adverso del agente analgésico y/o el agente antitusivo. Por supuesto, en algunas circunstancias un antitusivo es también un analgésico.

Por lo tanto en algunos casos la composición comprende acetaminofeno, hidrocodona u oxicodona; el agente antitusivo es, por ejemplo, dikasetron, domperidona, meclizine, dronabinol, una benzodiazepina, un anticolinérgico, hidrocodona u oxicodona; el agente útil para evitar y/o suprimir el efecto adverso es, por ejemplo, una antihistamina tal como prometazina.

Se describe una composición farmacéutica, que comprende un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, y un agente antiemético.

El agente analgésico opioide puede ser, por ejemplo, hidrocodona, oxicodona; el agente analgésico no opioide es, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofen, ketaprofen, naproxeno, o aspirina; el agente antiemético es, por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT_3, un antagonista de dopamina, una antihistamina, un canabinoide, benzodiazepinas, un anticolinérgico, en donde todo o menos de la totalidad de la cantidad total del agente antimético se formula para la liberación inmediata.

Se describen en la presente métodos para el tratamiento del dolor, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente útil para evitar y/o suprimir, reducir o eliminar un efecto adverso del agente analgésico opioide a un sujeto que lo necesita. Los métodos permiten el uso de analgésicos en poblaciones con riesgo de efectos adversos tales como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones en la piel. Los opioides analgésicos incluyen, por ejemplo, hidrocodona, bitartrato de hidrocodona, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de hidrocodona, oxicodona, oxicodona HCl, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de oxicodona. Los analgésicos no opioides incluyen, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, ketaprofeno, naproxeno, o aspirina. Los agentes son útiles para reducir o eliminar efectos adversos, tales como, por ejemplo, prometazina, análogo prometazina, sales farmacéuticamente aceptables y complejos de prometazina, o combinaciones de estos compuestos.

La composición farmacéutica puede comprender un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina, en donde dicha composición proporciona una concentración en plasma de dicha antihistamina a una tasa sustancialmente mayor que dicho analgésico opioide y no opioide. En un caso la antihistamina se formula para liberación inmediata. En otro caso el analgésico opioide y/o el analgésico no opioide se formula(n) para liberación controlada. En un caso la composición es capaz de aumentar una concentración en plasma de dicha antihistamina inmediatamente después de la administración a un sujeto. En este caso el aumento de una concentración en plasma de dicha antihistamina ocurre de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración.

Se describe un método de tratar un sujeto para aliviar el dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de a composición farmacéutica que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina. En un caso, la antihistamina se formula para liberación inmediata.

Una forma de dosificación descrita en la presente puede proporcionar que ocurra una concentración en plasma aumentada de dicha antihistamina de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración, tal como aproximadamente 1 min, 2 min, 3 min, 4 min, 5 min, 6 min, 7 min, 8 min, 9 min, 10 min, 11 min, 12 min, 13 min, 14 min, 15 min, 16 min, 17 min, 18min, 19 min, 20 min, 21 min, 22 min, 23 min, 24 min, 25 min. En algunas modalidades, la tasa de liberación ocurre sustancialmente más rápido en comparación con las tasas de liberación para los agentes analgésicos. Por ello, después de la administración a un sujeto, la antihistamina (por ejemplo, prometazina dolasetron, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizapride, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol y propofol) se libera y una concentración en plasma de una antihistamina se proporciona antes de la liberación del opioide y/o analgésico no opioide.

Una forma de dosificación descrita en la presente puede proporcionar que ocurra una concentración en plasma de dicho analgésico opioide y/o dicho analgésico no opioide de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas después de la administración, tal como aproximadamente 1hr, 1.2 hrs, 1.4hrs, 1.6 hrs, 1.8 hrs, 2.0hrs, 2.2 hrs, 2.4 hrs, 2.6 hrs, 2.8 hrs, 3.0 hrs, 3.2 hrs, 3.4 hrs, 3.6 hrs, 3.8 hrs, 4.0 hrs, 5.0 hrs, 6.0 hrs, 7.0 hrs, 8.0 hrs, 9.0 hrs, 10.0 hrs, 11.0 hrs, 12.0 hrs, 13.0 hrs, 14.0 hrs, 15.0 hrs, 16.0 hrs, 17.0 hrs, 18.0 hrs, 19.0 hrs, 20.0 hrs, 21.0 hrs, 22.0 hrs, 23.0 hrs, o 24.0 hrs. En casos adicionales, el analgésico opioide o no opioide están presentes de aproximadamente 1 hora a 24 horas, 1 día a 30 días, que incluye pero sin limitarse a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26,27, 28, 29 o 30 días. Por ejemplo, la administración de composiciones de dosificación puede efectuarse a través de sistemas de entrega por parches que se conocen.

Se describe además un método de tratar un sujeto para aliviar una afección que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina. En un caso, la antihistamina se formula para liberación inmediata.

En otro caso, una concentración en plasma de dicha antihistamina ocurre de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración. En una modalidad adicional, una concentración en plasma de un analgésico opioide y/o analgésico no opioide se logra de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 8 horas después de la administración.

En un caso los sujetos que reciben analgésico opioides y acetaminofeno concomitantemente con, antihistaminas, antisicóticos, agentes antiansiedad, u otros depresores del CNS se da una dosis reducida de uno o más agentes para prevenir o mejora cualquier efecto aditivo, tal como depresión del CNS. En otro caso la dosificación de uno o más de los agentes se ajusta de acuerdo con la gravedad del dolor y la respuesta del sujeto.

En sujetos con enfermedades terminales o afecciones crónicas el manejo del dolor puede ser una preocupación primaria para la calidad de vida del sujeto. En algunos de estos sujetos, la tolerancia a los analgésicos opioides puede desarrollarse con el uso continuado. Pueden hacerse ajustes a las cantidades o características de liberación en el tiempo de los componentes en una composición, que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina. En este caso los ajustes se diseñan para proporcionar alivio del dolor a un sujeto con tolerancia a los analgésicos opioides. En un caso la cantidad del analgésico opioide puede aumentarse en la composición que se administrará a un sujeto. En otro caso las características de liberación en el tiempo del analgésico opioide pueden ajustarse de manera de cambiar la relación del analgésico opioide de liberación inmediata con el analgésico opioide de liberación controlada.

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden: hidrocodona en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 15 mg u oxicodona en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 200 mg; acetaminofeno en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg; y, prometazina en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 60.0 mg.

En otro caso, la composición farmacéuticas comprende aproximadamente 7.5 mg de hidrocodona, aproximadamente 325 mg de acetaminofeno, y aproximadamente 12.5 mg de prometazina.

En otro caso, la composición farmacéuticas comprende aproximadamente 7.5 mg de oxicodona, aproximadamente 325 mg de acetaminofeno, y aproximadamente 12.5 mg de prometazina.

En otro caso, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de hidrocodona u oxicodona HCl, una cantidad eficaz de acetaminofeno, y una cantidad eficaz de prometazina en una forma de píldora o tableta oral única con niveles de dosificación que pueden duplicarse de forma segura para combatir el dolor severo.

En un caso adicional, toda o menos de la totalidad de la cantidad total de la prometazina se formula para la liberación inmediata en el torrente sanguíneo del sujeto.

En un caso adicional, toda o menos de la totalidad de la cantidad total de la hidrocodona u oxicodona se formula para la liberación controlada en el cuerpo del sujeto.

En varios casos, los agentes se formulan como formas de dosificación oral, inhalaciones, aerosoles nasales, parches, geles absorbentes, líquidos, tanatos líquidos, supositorios, inyecciones, goteos I.V., otros métodos de entrega, o una combinación de éstos para tratar a los sujetos.

En otro caso, los agentes se formulan como formas de dosificación oral únicas tales como tabletas, cápsulas, obleas, cápsulas de gelatina blandas, cápsulas de gelatina dura, cápsulas de liberación prolongada, tabletas de tanato, tabletas de desintegración oral, tabletas de múltiples capas, granos, líquidos, suspensiones orales, pastillas masticables, soluciones orales, jarabes orales, polvo envasado estéril que incluyen excipientes farmacéuticamente aceptables, otras formas de dosificación oral, o una combinación de éstos.

En otro caso, las composiciones farmacéuticas comprenden un agente de liberación inmediata, liberación rápida, liberación controlada, liberación sostenida, liberación prolongada, otras formulaciones o patrones de liberación, o una combinación de éstos.

En un caso, una composición descrita en la presente comprende tres agentes activos cada uno de estos se selecciona a partir de un descongestivo, un antitusivo, un expectorante, un fármaco para adelgazar la mucosidad, un analgésico y una antihistamina. Por ejemplo, en un caso un agente es un antitusivo tal como, por ejemplo, codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, dextrometorfano y una sal farmacéuticamente aceptable de estos; otro agente es un descongestivo tal como, por ejemplo, fenilefrina, pseudoefedrina y una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y otro agente es un expectorante. Se reconocerá que un agente activo puede encajar en más de una categoría (por ejemplo, la hidrocodona es un antitusivo y analgésico opioide).

En otro caso, una composición descrita en la presente comprende una cantidad eficaz de un analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona), un analgésico no opioide (por ejemplo, acetaminofeno o ibuprofeno), y una antihistamina (por ejemplo, prometazina). En un caso adicional, la composición comprende una cantidad eficaz de hidrocodona, acetaminofeno y prometazina. En aún un caso adicional, la composición comprende una cantidad eficaz de oxicodona, acetaminofeno y prometazina.

En cualquiera de los casos descritos en la presente, una composición descrita en la presente puede administrarse usando una o más formas de dosificación diferentes las cuales se describen en más detalle en la presente.

En otros casos descritos en la presente, una composición descrita en la presente se administra en varias formas de dosificación. Por ejemplo, una composición que comprende múltiples agentes activos puede administrase en forma sólida, gel, parche o líquida. Tales formas de dosificación se describen en más detalle en la presente. Los ejemplos de tales formas de dosificación se conocen, tales como las formas de tableta descritas en patentes de Estados Unidos núms.: 3048526,3108046,4786505,4919939,4950484; formas de gel formas descritas en las patentes de Estados Unidos núms.: 4904479, 6482435, 6572871, 5013726; parches para entrega de las composiciones farmacéuticas tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos núms.: 5741510, 4624665, 4626539, 4834978, 6469227, 5919479, 6261595, 6303142, 6341387, 6465006, 6613350, 6780426, 7094228, 6756053; formas de cápsula descritas en las patentes de Estados Unidos núms.: 4800083, 4532126, 4935243, 6258380; formas líquidas descritas en las patentes de Estados Unidos núms.: 4625494, 4478822, 5610184; o formas I.V. descritas en las patentes de Estados Unidos núms.: 4871353, 4925444, 5484406; las que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

En otros casos descritos en la presente, una composición descrita en la presente se administra a varias dosificaciones y/o tiene varias tasas de liberación (por ejemplo, liberación controlada o liberación inmediata).

La liberación inmediata se refiere a la liberación de un agente activo sustancialmente inmediatamente después de la administración. En una modalidad, la liberación inmediata resulta en la disolución de un agente dentro de 1-20 minutos después de entrar en el estómago. La disolución puede ser de todo o menos de todo el activo. Por ejemplo, la disolución de 100 % de un agente (antihistamina o antiemético) puede suceder en el tiempo prescrito. Alternativamente, la disolución de menos de todo el agente puede ocurrir en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos (por ejemplo, la disolución de aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99.5 % o 99.9 % de un agente).

En otro caso, la liberación inmediata ocurre cuando existe la disolución de un agente dentro de 1-20 minutos después de la administración. En otra modalidad, la liberación inmediata resulta en una disolución sustancialmente completa dentro de aproximadamente 1 hora posterior a la administración.

En varios casos, la liberación inmediata ocurre cuando hay una disolución de un agente dentro de 1-20 minutos después de la administración. La disolución puede ser en el estómago y/o intestino del sujeto. En otro caso, la liberación inmediata resulta en la disolución completa o menos que la completa dentro de aproximadamente 1 hora posterior a la administración a un sujeto. En otro caso, la liberación inmediata resulta en la disolución completa o menos que la completa dentro de aproximadamente 1 hora posterior a la administración rectal. Los componentes de liberación inmediata pueden referirse además como liberación instantánea. Cuando se usan en asociación con los perfiles de disolución discutidos en la presente, el término "liberación inmediata" se refiere a en donde toda o menos de la totalidad de la cantidad total de una forma de dosificación se disuelve. En algunos casos, liberación inmediata es a través de la inhalación, de manera que la disolución ocurra en un pulmón del sujeto, como se describe en la presente descripción. La disolución de menos de la totalidad de un activo incluye, pero no se limita a, la disolución de aproximadamente 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99.1 %, 99.2 %, 99.35 %, 99.4 %, 99.5 %, 99.6 %, 99.7 %, 99.8 % o 99.99 % del activo.

La liberación controlada, o liberación sostenida, se refiere a la liberación de un agente tal como un fármaco o componente

fármaco a partir de una composición o forma de dosificación en el cual el agente se libera de acuerdo con un perfil deseado durante un periodo de tiempo extendido. En un caso, la liberación controlada resulta en la disolución de un agente dentro de 20-180 minutos después de entrar en el estómago. En otro caso, liberación controlada ocurre cuando hay una disolución de un agente dentro de 20-180 minutos después de ser tragado. En otro caso, la liberación controlada ocurre cuando hay una disolución de un agente dentro de 20-180 minutos después de entrar en el intestino. En otro caso, la liberación controlada resulta en una disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora posterior a la administración. En otro caso, la liberación controlada resulta en una disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora posterior a la administración oral. En otro caso, la liberación controlada resulta en una disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora posterior a la administración rectal. Por ejemplo, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un sujeto durante un periodo extendido de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Tales velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un período prolongado de tiempo y con ello proporcionar un periodo de respuesta farmacológica o de diagnóstico más largo en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos periodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se alcanzan con las dosificaciones de liberación inmediata. Al usar los analgésicos para los tratamientos de dolor crónico, las formulaciones de liberación controlada pueden ser preferidas sobre las formulaciones de acción corta convencionales. Cuando se usa en asociación con los perfiles de disolución descritos en la presente descripción, el término "liberación controlada" se refiere a que la totalidad o menos de la totalidad de la cantidad total de una forma de dosificación, hecho de acuerdo con la presente invención, suministra un agente activo durante un período de tiempo superior a 1 hora.

Cuando está presente en una forma de dosificación oral de liberación controlada, las composiciones de la presente invención pueden dosificarse a un nivel de dosificación diario sustancialmente inferior que los productos de liberación inmediata convencionales. A niveles de dosificación diarios comparables, las formas de dosificación sólidas orales de liberación controlada pueden proporcionar mayor alivio del dolor que los productos de liberación inmediata convencionales.

Formulaciones de combinación

Varias composiciones descritas en la presente comprenden una cantidad eficaz de un analgésico y un agente activo que es útil para reducir un efecto adverso asociado con dicho uno o más analgésicos opioides, y/o uno o más analgésicos no opioides. Tales agentes activos adicionales incluyen antieméticos y antihistaminas. En algunos casos, los analgésicos son analgésicos opioides o no opioides (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona y acetaminofeno). En un caso adicional, el agente activo que reduce los efectos adversos de tales analgésicos es prometazina.

En un caso, una composición farmacéutica de la invención, al reducir los efectos adversos asociado con un analgésico opioide y/o no opioide permite dosificaciones más altas de dichos analgésicos en la composición farmacéutica. Por ejemplo, en un sujeto que no podría de otra manera tolerar una cierta dosis de un analgésico opioide, una composición farmacéutica de la invención que comprende un analgésico opioide, un analgésico no opioide y prometazina, reducirá los efectos adversos (por ejemplo náuseas, vómitos) asociados con el analgésico, por lo tanto permite aumentar las dosificaciones a administrar. Además, la administración sería a través de una sola composición.

En varios casos, el agente analgésico de la composición multifármaco comprende, un analgésico opioide tal como hidrocodona, oxicodona, morfina, diamorfina, codeína, peptidina, alfentanil, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, fentanilo, hidromorfona, levometadilo acetato, levorfanol, meperidina, metadona, sulfato de morfina, nalbufina, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, remifentanil, sufentanil, o tramadol; y un opioide y antagonistas tales como nalmefena, naloxona, o naltrexona. La composición puede comprender además antitusivos tales como codeina o dextrometorfano.

En algunos casos, una composición descrita en la presente comprende un analgésico opioide y no opioide tales como: codeina/acetaminofeno, codeina/aspirina, hidrocodona/acetaminofeno, hidrocodona/ibuprofeno, oxicodona/acetaminofeno, oxicodona/aspirina, o propoxifeno/aspirina o acetaminofeno.

Por lo tanto, en algunos casos, una composición comprende un analgésico y un agente activo útil para reducir o eliminar efectos adversos, tales como una antihistamina (por ejemplo, prometazina) y/o un antiemético, como se describe en la presente.

En otros casos la composición comprende un analgésico opioide, no opioide y una antihistamina (por ejemplo, prometazina).

Por ejemplo, en un caso, una composición comprende un analgésico opioide y/o no opioide y prometazina. En casos adicionales, la composición comprende además un antiemético. En aún casos adicionales, uno o más agentes activos que reducen los efectos adversos adicionales puede administrase separadamente (concurrente, antes, después, de la

administración de una composición multifármaco). Además, cualquiera de las composiciones descritas en la presente, puede comprender un analgésico no opioide o un analgésico opioide.

Los ejemplos de analgésico no opioides útiles en las composiciones incluyen pero sin limitarse un acetaminofeno; un fármaco antiinflamatorio no esteroide (NSAID) tales como a salicilato (que incluye, por ejemplo, amoxiprin, benorilato, salicilato de colina magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato magnésico), un ácido arilalcanoico (que incluye, por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetacina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetone, sulindaco, tolmetina), un profeno (que incluye, por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbuprofeno, flubiprofeno, ketaprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, suprofeno), un ácido fenámico (que incluye, por ejemplo ácido mefenámico, ácido meclofenámico), un oxicam (que incluye, por ejemplo, piroxicam, lomoxicam, meloxicam, tenoxicam), un derivado de pirazolidina (que incluye, por ejemplo, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfinprazona); y un fármaco sintético con propiedades narcóticas tales como el tramadol.

Cada agente es útil como su base libre, cuando sea aplicable o su sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, análogo y complejo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen bitartrato, bitartrato hidrato, clorhidrato, p-toluenosulfonato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, bitartrato hemipentahidrato, pentafluoropropionato, bromhidrato, mucato, oleato, fosfato dibásico, fosfato monobásico, acetato trihidrato, bis(heptafuorobutirato), bis(pentaflu oropropionato), bis(carboxilato de piridina), bis(trifluoroacetato), clorhidrato, y pentahidrato de sulfato. En un caso el agente es hidrocodona, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato). En otro caso el agente es oxicodona, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato). En un caso adicional el agente es acetaminofeno, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato). En otro caso un agente es prometazina, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato).

El agente útil para tratar un sujeto, tales como mediante la prevención o alivio de un efecto adverso incluye, por ejemplo, una antihistamina que incluyen un agonista de histamina y un antagonista que se clasifica de acuerdo con subtipo de receptor. Los agonistas de H1 o agonistas parciales incluyen 2-(m-fluorofenil)-histamina, y los antagonistas de H1 incluyen clorfeniramina, escopolamina, mepiramina, terfenadina, astemizol, y triprolidina. Otros antagonistas (que puede clasificarse adicionalmente por sus estructuras químicas) incluyen las etanolaminas carbinoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, y doxilamina; las etilaminadiaminas pirilamina y tripelenamina; los derivados de piperazina didroxizina, ciclicina, fexofenadina y meclizina; las alquilaminas bromfeniramina y clorfeniramina; y antagonistas misceláneas ciproheptadina, loratadina, cetrizina. Los agonistas de H2 incluyen dimaprit, impromidina, y amtamina; y los antagonistas de H2 (útiles en el tratamiento de secreción de ácido gástrico) incluyen cimetidina, ranitidina, nizatidina, y famotidina; los agonistas de H3 incluyen R-alfa-metilhistamina, imetit, e immepip y los antagonistas de H3 incluyen tioperamida, yodophenpropit, y clobenpropit; y los agonistas H4 incluyen clobenpropit, imetit, y clozapina y los antagonistas de H4 incluyen tioperamida. El agente útil para prevenir o suprimir un efecto adverso puede incluir además un bloqueador H1, tales como azelastina, bromfeniramina, buclizina, carbinoxamina, cetrizina, clorfeniramina, clemastina, ciclicina, ciproheptadina, desloratidina, dimenhidrinato, difenhidramina, emedastina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, levocabastina, loratadina, meclizine, olopatadina, fenindamina, y promoatazina.

En varias composiciones que comprenden dos, tres, cuatro, cinco o más agentes activos, al menos uno de los agentes activos es una antihistamina. En un caso adicional, la antihistamina es prometazina. En otros casos, la prometazina se formula parar liberación inmediata, liberación controlada, liberación retardada o una combinación de estos (por ejemplo, alguna cantidad de dosificación para la liberación inmediata alguna dosificación de liberación controlada/retardada).

Las composiciones pueden comprender un agente antiemético que incluye, por ejemplo, prometazina, dolasetron, granisetron, ondansetrón, tropisetron, palonosetron, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, procloperazina, metoclopramida, alizapride, ciclicina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizine, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol, propofol, o similares.

La composición puede comprender un agente antitusivo que incluye, por ejemplo, dextrometorfano, noscapina, etil morfina, codeína, alcanfor, mentol, teobromina, guaifenesina, o similares.

Por lo tanto, en varios casos, una composición comprende al menos dos analgésicos; y una antihistamina o antiemético. Por ejemplo, una composición comprende hidrocodona, acetaminofeno y prometazina. En otro caso, una composición comprende oxicodona, acetaminofeno y prometazina.

Administración

En la presente se describe un método para evitar un efecto adverso tales como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones en la piel o erupciones en la piel en un sujeto que recibe o necesita de una terapia con analgésico opioide mediante la administración de acetaminofeno u otro analgésico no opioide y prometazina u otra antihistamina con los analgésicos opioides seleccionados. En consecuencia, se describen métodos para tratar el dolor, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide. En un caso, el agente analgésico no opioide es acetaminofeno. En otro caso, el agente que reduce un efecto adverso es prometazina. La administración puede continuar solamente por un período de tiempo relativamente corto en el caso de una afección aguda que requiere terapia opioide por períodos de tiempo largos en el caso de condiciones que requieren el uso crónico de analgésicos opioides. La dosificación de analgésicos puede depender de la afección que se trata, la percepción individual del sujeto del dolor y el uso del opioide en un programa de tiempo establecido como un profiláctico para evitar la aparición del dolor o como una base necesaria en respuesta al dolor percibido. La selección de una dosificación de una composición que contiene un cantidad adecuada de prometazina puede depender de la extensión y gravedad de los efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones cutáneas en un sujeto, después de la sensibilidad al compuesto que reduce los efectos secundarios tales como prometazina en un sujeto, tras la posibilidad de que el sujeto pierda el medicamento por vómitos, y/o como una base necesaria en respuesta a los efectos adversos percibidos. La dosificación puede establecerse por un profesional que evalúa al sujeto, la afección tratada, el analgésico usado, la dieta y duración esperada de terapia.

Se describe en la presente un método para tratar un sujeto que sufre de o es susceptible al dolor, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un primer componente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, una cantidad eficaz de un segundo componente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad eficaz de un tercer componente el cual es una antihistamina.

En otro caso, se proporciona un método para tratar un sujeto que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende: una cantidad eficaz de un primer agente el cual es un analgésico no opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; una cantidad eficaz de un segundo agente el cual es un analgésico opioide, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; y una cantidad eficaz de un tercer componente el cual es una antihistamina. En un caso el al menos un efecto adverso se selecciona del grupo que consiste de náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones en la piel. En un caso el analgésico no opioide es acetaminofeno o un análogo de este. En un caso, la antihistamina es prometazina. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona. En otro caso el analgésico opioide es oxicodona.

En otro caso, se describe un método para evitar un efecto adverso tal como náuseas, vómitos, y una erupción cutánea en un sujeto que recibe o necesita de una terapia opiode por la administración de acetaminofeno o un análogo de este y prometazina con el analgésico opioide. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona. En otro caso el analgésico opioide es oxicodona. En un caso, la administración de una composición que comprende un analgésico no opioide y una antihistamina mejora la reducción o eliminación de los efectos adversos asociados con un analgésico opioide. Por ejemplo, la adición de prometazina y acetaminofeno/ibuprofen reduce o elimina un efecto adverso asociado con un analgésico opioide de una manera sinérgica.

Se cree que la administración de una composición descrita en la presente resultaría en el tratamiento del sujeto que incluye la eliminación o reducción de un efecto adverso asociado con analgésicos (por ejemplo, opioides) y mejorar los usos beneficiosos de tales analgésicos. Tal efecto adverso puede hacer, de cualquier otra forma, la administración de ciertos analgésicos intolerable, debido a por ejemplo, los vómitos, nauseas, y erupciones cutáneas. Por ello, varios métodos descritos se dirigen a poblaciones objetivo de sujetos que son susceptibles a estos efectos adversos, por lo tanto permite que dichos sujetos se beneficien de los efectos de alivio del dolor a base de analgésicos, cuya administración sería de cualquier otra forma intolerable.

Por ejemplo, al reducir el riesgo de vomitar, el riesgo de que el sujeto pierda los analgésicos (y pierda los efectos benéficos de alivio del dolor de los analgésicos) por vómitos se minimiza. Además, la administración puede ajustarse para proporcionar la dosis del compuesto que reduce los efectos secundarios para ajustar la ingestión de analgésicos del sujeto sin intervención separada por los profesionales de la salud. Al añadir uno o más agentes activos adicionales, tales como prometazina, a las presentes composiciones se cree que resulta en una composición que tiene potencial reducido de abuso y diversión.

Dosificación

Una composición descrita en la presente puede comprender múltiples agentes activos a las mismas o diferentes dosificaciones. En algunos casos, los componentes analgésicos pueden variar en las dosificaciones como se describe en más detalle en la presente, y la dosificación de la antihistamina o el antiemético puede ajustarse de acuerdo con los analgésicos particulares usados.

Por ejemplo, en varios casos un analgésico opioide presente en una composición de la invención está en una dosis de 1.0 mg a aproximadamente 20 mg, que incluye pero sin limitarse a 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg o 20 mg.

En casos adicionales para composiciones multifármacos de la invención un analgésico no opioide está presente en una dosis de 200 mg a aproximadamente 600 mg, que incluye pero sin limitarse a 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg.

En aún casos adicionales, un componente antiemético o antihistamina de una composición multifármaco de la invención está presente en un dosis de 0.5 mg a aproximadamente 60 mg de prometazina, que incluye pero sin limitarse a 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9,0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg o 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg o 60 mg.

En un caso; una composición de la invención comprende hidrocodona, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato) (cada una de las anteriores es un derivado o agente de hidrocodona); acetaminofeno; y prometazina. Además, el agente de hidrocodona está presente en un intervalo de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 20 mg, que incluye pero sin limitarse a 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg o 20 mg. Además, el acetaminofeno está en un intervalo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, que incluye pero sin limitarse a 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg. Adicionalmente, la prometazina está entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 60 mg, que incluye pero sin limitarse a 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg o 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg o 60 mg.

En varios casos, una composición descrita en la presente descripción comprende hidrocodona, acetaminofeno y prometazina, en donde la composición comprende los agentes respectivos en una relación de aproximadamente (1 a 2): (40 a 45):(1 a 2), tal como aproximadamente 1:40:1, 1:40:1.1, 1:40:1.2, 1:40:1.3, 1:40:1.4, 1:40:1.5, 1:40:1.6, 1:40:1.7, 1:40:1.8, 1:40:1.9, 1:40:2, 1.1:40:1, 1.2:40:1, 1.3:40:1, 1.4:40:1, 1.5:40:1, 1.6:40:1, 1.7:40:1, 1.8:40:1, 1.9:40:1, 2:40:1, 1:41:1, 1:41:1.1, 1:41:1.2, 1:41:1.3, 1:41:1.4, 1:41:1.5, 1:41:1.6, 1:41:1.7, 1:41:1.8, 1:41:1.9, 1:41:2, 1.1:41:1, 1.2:41:1,1.3:41:1, 1.4:41:1, 1.5:41:1, 1.6:41:1, 1.7:41:1, 1.8:41:1, 1.9:41:1, 2:41:1, 1:42:1, 1:42:1.1, 1:42:1.2, 1:42:1.3, 1:42:1.4, 1:42:1.5, 1:42:1.6, 1:42:1.7, 1:42:1.8, 1:42:1.9, 1:42:2, 1.1:42:1, 1.2:42:1, 1.3:42:1, 1.4:42:1, 1.5:42:1, 1.6:42:1, 1.7:42:1, 1.8:42:1, 1.9:42:1, 2:42:1, 1:43:1, 1:43:1.1, 1:43:1.2, 1:43:1.3, 1:43:1.4, 1:43:1.5, 1:43:1.6, 1:43:1.7, 1:43:1.8, 1:43:1.9, 1:43:2, 1.1:43:1, 1.2:43:1, 1.3:43:1, 1.4:43:1, 1.5:43:1, 1.6:43:1, 1.7:43:1, 1.8:43:1, 1.9:43:1, 2:43:1, 1:43.1:1, 1:43.1:1.1, 1:43.1:1.2, 1:43.1:1.3, 1:43.1:1.4, 1:43.1:1.5, 1:43.1:1.6, 1:43.1:1.7, 1:43.1:1.8, 1:43.1:1.9, 1:43.1:2, 1.1:43.1:1, 1.2:43.1:1, 1.3:43.1:1, 1.4:43.1:1, 1.5:43.1:1,1.6:43.1:1, 1.7:43.1:1, 1.8:43.1:1, 1.9:43.1:1, 2:43.1:1, 1:43.2:1, 1:43.2:1.1, 1:43.2:1.2, 1:43.2:1.3, 1:43.2:1.4, 1:43.2:1.5, 1:43.2:1.6, 1:43.2:1.7, 1:43.2:1.8, 1:43.2:1.9, 1:43.2:2, 1.1:43.2:1, 1.2:43.2:1, 1.3:43.2:1, 1.4:43.2:1, 1.5:43.2:1, 1.6:43.2:1, 1.7:43.2:1, 1.8:43.2:1, 1.9:43.2:1, 2:43.2:1, 1:43.3:1, 1:43.3:1.1, 1:43.3:1.2, 1:43.3:1.3, 1:43.3:1.4, 1:43.3:1.5, 1:43.3:1.6, 1:43.3:1.7, 1:43.3:1.8, 1:43.3:1.9, 1:43.3:2, 1.1:43.3:1, 1.2:43.3:1, 1.3:43.3:1, 1.4:43.3:1, 1.5:43.3:1, 1.6:43.3:1, 1.7:43.3:1, 1.8:43.3:1, 1.9:43.3:1, 2:43.3:1, 1:43.4:1, 1:43.4:1.1, 1:43.4:1.2, 1:43.4:1.3, 1:43.4:1.4, 1:43.4:1.5, 1:43.4:1.6, 1:43.4:1.7, 1:43.4:1.8, 1:43.4:1.9, 1:43.4:2, 1.1:43.4:1, 1.2:43.4:1, 1.3:43.4:1, 1.4:43.4:1, 1.5:43.4:1, 1.6:43.4:1, 1.7:43.4:1, 1.8:43.4:1, 1.9:43.4:1, 2:43.4:1, 1:43.5:1, 1:43.5:1.1, 1:43.5:1.2, 1:43.5:1.3, 1:43.5:1.4, 1:43.5:1.5, 1:43.5:1.6, 1:43.5:1.7, 1:43.5:1.8, 1:43.5:1.9, 1:43.5:2, 1.1:43.5:1, 1.2:43.5:1, 1.3:43.5:1, 1.4:43.5:1, 1.5:43.5:1, 1.6:43.5:1, 1.7:43.5:1, 1.8:43.5:1, 1.9:43.5:1, 2:43.5:1, 1:43.6:1, 1:43.6:1.1, 1:43.6:1.2, 1:43.6:1.3, 1:43.6:1.4, 1:43.6:1.5, 1:43.6:1.6, 1:43.6:1.7, 1:43.6:1.8, 1:43.6:1.9, 1:43.6:2, 1.1:43.6:1, 1.2:43.6:1, 1.3:43.6:1, 1.4:43.6:1, 1.5:43.6:1, 1.6:43.6:1, 1.7:43.6:1, 1.8:43.6:1, 1.9:43.6:1, 2:43.6:1, 1:43.7:1, 1:43.7:1.1, 1:43.7:1.2, 1:43.7:1.3, 1:43.7:1.4, 1:43.7:1.5, 1:43.7:1.6, 1:43.7:1.7, 1:43.7:1.8, 1:43.7:1.9, 1:43.7:2, 1.1:43.7:1, 1.2:43.7:1, 1.3:43.7:1, 1.4:43.7:1, 1.5:43.7:1, 1.6:43.7:1, 1.7:43.7:1, 1.8:43.7:1, 1.9:43.7:1, 2:43.7:1, 1:43.8:1, 1:43.8:1.1, 1:43.8:1.2, 1:43.8:1.3, 1:43.8:1.4, 1:43.8:1.5, 1:43.8:1.6, 1:43.8:1.7, 1:43.8:1.8, 1:43.8:1.9,

1:43.8:2, 1.1:43.8:1, 1.2:43.8:1, 1.3:43.8:1, 1.4:43.8:1, 1.5:43.8:1, 1.6:43.8:1, 1.7:43.8:1, 1.8:43.8:1, 1.9:43.8:1, 2:43.8:1, 1:43.9:1, 1:43.9:1.1, 1:43.9:1.2, 1:43.9:1.3, 1:43.9:1.4, 1:43.9:1.5, 1:43.9:1.6, 1:43.9:1.7, 1:43.9:1.8, 1:43.9:1.9, 1:43.9:2, 1.1:43.9:1, 1.2:43.9:1, 1.3:43.9:1, 1.4:43.9:1, 1.5:43.9:1, 1.6:43.9:1, 1.7:43.9:1, 1.8:43.9:1, 1.9:43.9:1,2:43.9:1, 1:44:1, 1:44:1.1, 1:44:1.2, 1:44:1.3, 1:44:1.4, 1:44:1.5,1:44:1.6, 1:44:1.7, 1:44:1.8, 1:44:1.9, 1:44:2, 1.1:44:1, 1.2:44:1, 1.3:44:1, 1.4:44:1, 1.5:44:1, 1.6:44:1, 1.7:44:1, 1.8:44:1, 1.9:44:1, 2:44:1, 1:45:1, 1:45:1.1, 1:45:1.2, 1:45:1.3, 1:45:1.4, 1:45:1.5, 1:45:1.6, 1:45:1.7, 1:45:1.8, 1:45:1.9, 1:45:2, 1.1:45:1, 1.2:45:1, 1.3:45:1, 1.4:45:1, 1.5:45:1, 1.6:45:1, 1.7:45:1, 1.8:45:1, 1.9:45:1, o 2:45:1. Por ejemplo, en un caso, la relación de cantidades para cada agente activo es (1): (43.33):(1.67) para hidrocodona, acetaminofeno y prometazina, respectivamente.

En otro caso, la composición farmacéutica comprende oxicodona, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis(metilcarbamato) (cada una de las anteriores es un derivado o agente de hidrocodona); acetaminofeno; y prometazina. Además, el agente de oxicodona está presente en un intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, que incluye pero sin limitarse a 1.0 mg, 1.5 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9.0 mg, 9.5 mg, 10.0, 10.5 mg, 11.0 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0 mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, 15.0 mg, 15.5 mg, 16 mg, 16.5 mg, 17 mg, 17.5 mg, 18 mg, 18.5 mg, 19 mg, 19.5 mg o 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 130 mg, 160, 190 mg, 200 mg. Además, el acetaminofeno está en un intervalo de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg, que incluye pero sin limitarse a 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg, 500 mg, 525 mg, 550 mg, 575 mg, 600 mg, y un intervalo preferido de aproximadamente 325 mg. La composición farmacéutica comprende además entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 60 mg de una antihistamina (por ejemplo, prometazina), que incluye pero sin limitarse a 0.5 mg, 1.0 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 2.5 mg, 3.0 mg, 3.5 mg, 4.0 mg, 4.5 mg, 5.0 mg, 5.5 mg, 6.0 mg, 6.5 mg, 7.0 mg, 7.5 mg, 8.0 mg, 8.5 mg, 9,0 mg, 9.5 mg, 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, o 60 mg.

En un caso, la composición farmacéutica proporciona prometazina a 12.5 mg. En un caso, una composición de la invención comprende oxicodona, acetaminofeno y prometazina, en donde la composición comprende los agentes en una relación de aproximadamente (1 a 2): (40 a 45):(1 a 2), respectivamente. Por ejemplo, en un caso, la relación de cantidades para cada agente activo es (1): (43.33):(1.67) para oxicodona, acetaminofeno y prometazina, respectivamente. En un caso, una composición farmacéutica de la invención comprende una antihistamina (por ejemplo, prometazina) a una dosificación inferior que cuando la antihistamina se administra sola. Por ejemplo, la antihistamina se proporciona en la composición a una dosificación para evitar la sedación, que puede ser observada con dosis relativamente altas de prometazina. Así, en algunos casos, la prometazina se proporciona a 1,2, 3,4,5, 5.5., 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 11.5, 12, 12.5, 13, 13.5, 14, 14.5, 15, 15.5, 16, 16.5, 17, 17.5, 18, 18.5, 19, 19.5, 20, 20.5, 21, 21.5, 22, 22.5, 23, 23.5, 24, 24.5, 25, 25.5, 26, 26.5, 27, 27.5, 28, 28.5, 29, 29.5, 30, 30.5, 31, 31.5, 32, 33, 33.5, 34, 34.5, 35, 36, 36.5, 37, 37.5, 38, 38.5, 39, 39.5, 40, 40.5, 41, 41.5, 42, 42.5, 43, 43.5, 44, 44.5, 45, 45.5, 46, 46.5, 47, 47.5, 48, 48.5, 49,49.5 o 50. Por ello, una antihistamina o antiemético (por ejemplo, prometazina) puede proporcionarse a una dosificación que es eficaz de reducir los efectos adversos asociados con el analgésico opioide y/o analgésico no opioide, pero está a una dosificación relativa suficientemente inferior (por ejemplo, dado el peso del sujeto) para evitar la sedación asociada con la antihistamina/antiemético. Los ejemplos de efectos adversos incluyen toxicidad hepática aguda, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, nausea, sangrado inusual o moretones.

En un caso, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende 6-8 mg de hidrocodona (tal como aproximadamente 6.0 mg, 6.1 mg, 6.2 mg, 6.3 mg, 6.4 mg, 6.5 mg, 6.6 mg, 6.7 mg, 6.8 mg, 6.9 mg, 7.0 mg, 7.1 mg, 7.2 mg, 7.3 mg, 7.4 mg, 7.5 mg, 7.6 mg, 7.7 mg, 7.8 mg, 7.9 mg, o 8.0 mg,), 310-330 mg de acetaminofeno (tal como aproximadamente 310 mg, 315 mg, 320 mg, o 325 mg),y 5-13 mg de prometazina (tal como aproximadamente 10 mg, 10.5 mg, 11.0 mg, 11.5 mg, 12.0 mg, 12.5 mg, 13.0, mg, 13.5 mg, 14.0 mg, 14.5 mg, o 15 mg). La hidrocodona y el acetaminofeno pueden formularse usando tecnologías convencionales para proporcionar un tiempo de liberación extendido sobre un intervalo de dosificación deseado. Todos o algunos de la prometazina se formula para liberación inmediata para ayudar a abatir efectos adversos comunes asociados con la hidrocodona y/o acetaminofeno que incluyen náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones.

En un caso, una composición descrita en la presente comprende de 1 % a 20 % en peso de una antihistamina (tal como 1 %, 1.5 %, 2 %, 2.5 %, 3 %, 3.5 %, 4 %, 4.5 %, 5 %, 5.5 %, 6 %, 6.5 %, 7 %, 7.5 %, 8 %, 8.5 %, 9 %, 9.5 %, 10 %, 10.5 %, 11 %, 11.5 %, 12 %, 12.5 %, 13 %, 13.5 %, 14 %, 14.5 %, 15 %, 15.5 %, 16 %, 16.5 %, 17 %, 17.5 %, 18 %, 18.5 %, 19 %, 19.5 %, o 20 %); de 10 % a 80 % en peso de un analgésico no opioide (tal como 10 %, 10.5 %, 11 %, 11.5 %, 12 %, 12.5 %, 13 %, 13.5 %, 14 %, 14.5 %, 15 %, 15.5 %, 16 %, 16.5 %, 17 %, 17.5 %, 18 %, 18.5 %, 19 %, 19.5 %, 20 %, 20.5 %, 21 %, 21.5 %, 22 %, 22.5 %, 23 %, 23.5 %, 24 %, 24.5 %, 25 %, 25.5 %, 26 %, 26.5 %, 27 %, 27.5 %, 28 %, 28.5 %, 29 %, 29.5 %, 30 %, 30.5 %, 31 %, 31.5 %, 32 %, 32.5 %, 33 %, 33.5 %, 34 %, 34.5 %, 35 %, 35.5 %, 36 %, 36.5 %, 37 %, 37.5 %, 38 %, 38.5 %, 39 %, 39.5 %, 40 %, 40.5 %, 41 %, 41.5 %, 42 %, 42.5 %, 43 %, 43.5 %, 44 %, 44.5 %, 45 %, 45.5 %, 46 %,

46.5 %, 47 %, 47.5 %, 48 %, 48.5 %, 49 %, 49.5 %, 50 %, 50.5 %, 51 %, 51.5 %, 52 %, 52.5 %, 53 %, 53.5 %, 54 %, 54.5 %, 55 %, 55.5 %, 56 %, 56.5 %, 57 %, 57.5 %, 58 %, 58.5 %, 59 %, 59.5 %, 60 %, 60.5 %, 61 %, 61.5 %, 62 %, 62.5 %, 63 %, 63.5 %, 64 %, 64.5 %, 65 %, 65.5 %, 66 %, 66.5 %, 67 %, 67.5 %, 68 %, 68.5 %, 69 %, 69.5 %, 70 %, 70.5 %, 71 %, 71.5 %, 72 %, 72.5 %, 73 %, 73.5 %, 74 %, 74.5 %, 75 %, 75.5 %, 76 %, 76.5 %, 77 %, 77.5 %, 78 %, 78.5 %, 79 %, 79.5 %, 80 %); y de 1 % a 20 % en peso de un analgésico opioide (tal como 1 %, 1.5 %, 2 %, 2.5 %, 3 %, 3.5 %, 4 %, 4.5 %, 5 %, 5.5 %, 6 %, 6.5 %, 7 %, 7.5 %, 8 %, 8.5 %, 9 %, 9.5 %, 10 %, 10.5 %, 11 %, 11.5 %, 12 %, 12.5 %, 13 %, 13.5 %, 14 %, 14.5 %, 15 %, 15.5 %, 16 %, 16.5 %, 17 %, 17.5 %, 18 %, 18.5 %, 19 %, 19.5 %, o 20 %).

En un caso, una composición descrita en la presente comprende 6-8 mg de oxicodona HCl (tales como aproximadamente 7.5 mg), 310-330 mg de acetaminofeno (tales como aproximadamente 325 mg), y 6-8 mg de prometazina (tales como aproximadamente 12.5 mg). La oxicodona HCl y el acetaminofeno pueden formularse usando tecnologías convencionales para proporcionar un tiempo de liberación extendido sobre un intervalo de dosificación deseado. Toda o algo de la prometazina se formula para la liberación inmediata. Por lo tanto, en un caso, la administración de una composición descrita en la presente que comprende dicha prometazina como agente activo puede resultar en efectos adversos reducidos, disminuidos o eliminados asociado con la oxicodona HCl y/o acetaminofeno. Los efectos adversos reducidos, disminuidos o eliminados incluyen pero sin limitarse a náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones o cualquier combinación de éstos.

Las dosificaciones y concentraciones de los agentes activos en las composiciones pueden variar como se desee, como se describe en más detalle en la presente. Dependiendo del sujeto y/o la afección que se trata y la vía de administración, el agente activo en una composición puede administrase generalmente en dosificaciones de 0.01 mg a 500 mg V/kg de peso corporal por día, por ejemplo aproximadamente 20 mg/día para una persona promedio. La dosificación puede ajustarse en base al modo de administración. Una dosificación típica puede ser una administración diaria, o múltiples administraciones diarias.

Por supuesto, para formas de dosificación de liberación controlada o prolongada (por ejemplo, parches) la dosis unitaria se diseña para la administración durante un periodo de tiempo definido. En algunos casos, la dosificación para uno o una combinación de agentes puede ser de 0.01 a 5 mg, 1 a 10 mg, 5 a 20 mg, 10 a 50 mg, 20 a 100 mg, 50 a 150 mg, 100 a 250 mg, 150 a 300 mg, 250 a 500 mg, 300 a 600 mg o 500 a 1000 mg V/kg de peso corporal. Los niveles de dosis pueden variar como una función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la susceptibilidad del sujeto a los efectos adversos.

Rutas de administración

En varios casos descritos en la presente, los agentes activos se formularon para administrarse a través de formas de dosificación orales (por ejemplo, tabletas, cápsulas, geles), inhalaciones, aerosol nasal, parches, geles absorbentes, líquidos, tanatos líquidos, supositorios, inyecciones, gotas I.V., otros métodos de entrega o una combinación de estos para tratar a los sujetos. La administración realizarse en una variedad de formas, que incluyen, pero sin limitarse a la oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, intraótica, transdérmica en forma tópica (por ejemplo, geles, pomadas, lociones, cremas etc.), intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar (por ejemplo, technología inhalable AERx.RTM comercialmente disponible de Aradigm, o Inhance, sistema de despacho pulmonar comercialmente disponible de Inhale Therapeutics), vaginal, parenteral, rectal, o intraocular.

Para preparar las presentes composiciones, los agentes activos pueden mezclarse con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado. Después de mezclar los compuestos, la composición resultante puede ser una sólida, mitad sólida, una solución, suspensión, o una emulsión. Tales composiciones pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en la técnica. Las formas de las composiciones resultantes pueden depender de una variedad de factores, que incluyen el modo pretendido de administración y la solubilidad de los compuestos en el portador o vehículo seleccionado. La concentración eficaz de analgésicos es suficiente para disminuir o aliviar el dolor. En un caso de la invención, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona/oxicodona), un agente analgésico no opioide (por ejemplo, acetaminofeno), y un agente de antihistamina (por ejemplo, prometazina). En otros acasos, la administración comprende la administración de una antihistamina (por ejemplo, prometazina) separadamente, antes de, o durante la administración la formulación analgésica descrita en la presente (por ejemplo, que comprende hidrocodona y acetaminofeno).

Los agentes de las composiciones y métodos se describen en la presente puede administrase por la ruta de inhalación nasal usando nebulizadores convencionales o por aerosolización de oxígeno para proporcionar alivio del dolor conveniente con efectos adversos reducidos. Los agentes pueden suspenderse o disolverse en un portador de inhalación farmacológicamente aceptable. Los ejemplos de tales portadores son agua destilada, mezcla de agua/etanol, y solución

salina fisiológica. Los aditivos convencionales incluyen cloruro sódico, glucosa, ácido cítrico y similares pueden emplearse en estas formas de dosificación para estabilizar o proporcionar medio isotónico. En un caso descrito en la presente, las composiciones adecuadas para inhalación nasal por administración de aerosolización de oxígeno comprenden hidrocodona u oxicodona, acetaminofeno, y prometazina. En otros casos, una antihistamina (por ejemplo, prometazina) puede administrase separadamente, antes de, o durante la administración de las composiciones descritas en la presente (por ejemplo, aquellas que comprenden hidrocodona y acetaminofeno).

Los agentes de las composiciones descritas pueden administrarse además como una unidad de dosificación autopropulsada en forma de aerosol adecuada para terapia de inhalación. Los medios adecuados para emplear técnica de terapia de inhalación de aerosol se describen, por ejemplo, en la patente de los EE.UU. núm. 6,913,768 de Couch y otros, incorporado en la presente como referencia en su totalidad. El agente puede suspenderse en un propulsor inerte tal como una mezcla de diclorodifluometano y diclorotetrafluoroetano, junto con un co-solvente tal como etanol, junto con otros medicamentos tales como albuterol, junto con materiales aromatizantes y estabilizantes. En un caso, los agentes útiles para una administración de unidad de dosificación autopropulsada en forma de aerosol son hidrocodona u oxicodona, acetaminofeno, y prometazina.

Los agentes de las composiciones y métodos se describen en la presente pueden administrarse además como composiciones de aerosol/gota nasal, que pueden aplicarse convenientemente y de forma segura a los sujetos para tratar eficazmente el dolor con efectos adversos reducidos. Las composiciones pueden comprender adicionalmente un polímero soluble en agua tal como polivinilpirrolidona, junto con otros medicamentos tales como sumatriptan, junto con material bioadhesivo. En un caso de la invención, los componentes de una composición para la administración por aerosol o gotas nasales son hidrocodona o agente de oxicodona, acetaminofeno, y prometazina.

Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse además en forma tópica a la piel de un sujeto. Los agentes pueden mezclarse con un portador farmacéuticamente aceptable o una base adecuada para aplicación tópico a la piel para formar una composición dermatológica. Los ejemplos adecuados de portador o base incluyen, pero sin limitarse a, agua, glicol, alcoholes, lociones, cremas, geles, emulsiones, y aerosoles. Una composición dermatológica que comprende un agente analgésico puede ser integrada en un apósito tópico, cinta medicada, parche dérmico con gel absorbente y paños de limpieza. En un caso de la invención, la composición dermatológica comprende hidrocodona u oxicodona, acetaminofeno, y prometazina.

Las composiciones se describen en la presente pueden estar en forma líquida o tanato líquido. Las formulaciones líquidas pueden comprender, por ejemplo, un agente en forma de solución-en-agua y/o suspensión; y un vehículo que comprende aceite de ricino polietoxilado, alcohol y/o un mono-oleato de sorbitán polioxietilado con o sin saborizante. Cada forma de dosificación comprende una cantidad eficaz de un agente activo y puede comprender opcionalmente agentes farmacéuticamente inertes, tales como excipientes, vehículos, cargas, aglutinantes, desintegrantes, solventes, agentes de solubilización, edulcorantes, agentes colorantes convencionales y cualquier otro agentes inactivos que pueden incluirse en formas de dosificación farmacéuticas para administración oral. Los ejemplos de tales vehículos y aditivos pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ma edición (1985). Por lo tanto, en un caso una composición líquida de la invención comprende un analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona), un analgésico no opioide (por ejemplo, acetaminofeno) y una antihistamina (por ejemplo, prometazina).

Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse además en una forma de supositorio, que comprende una capa exterior que contiene la composición en una base de supositorio. La base de supositorio puede ser, por ejemplo, cualquier material de base de supositorio convencional tales como glicogelatina, polietilenglicol, aceite de palmiste fraccionado, o una o más grasas duras naturales, sintético o semisintéticas tales como manteca de cacao. Por lo tanto, en un caso de la invención, el material de base se mezcla con un analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona/oxicodona), un analgésico no opioide (por ejemplo, acetaminofeno) y una antihistamina (por ejemplo, prometazina).

Las composiciones descritas en la presente pueden administrarse además en líquidos estables listos para inyección por inyección o gotas I.V. Por ejemplo, solución salina u otro líquido listo para inyección pueden mezclarse con un analgésico opioide (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona), un analgésico no opioide (por ejemplo, acetaminofeno) y una antihistamina (por ejemplo, prometazina).

Formas de dosificación

Una composición descrita en la presente puede estar en una o más forma de dosificación. Por ejemplo, una composición puede administrase en forma sólida o líquida. Los ejemplos de formas de dosificación sólidas incluyen pero sin limitarse a unidades discretas en cápsulas o tabletas, como un polvo o gránulo, o presente en una tableta formada convencionalmente por moldeo por compresión. Tales tabletas comprimidas pueden prepararse al comprimir en una máquina adecuada los tres o más agentes y un portador farmacéuticamente aceptable. Las tabletas moldeadas pueden estar opcionalmente recubiertos

o ranurados, con indicios inscritos en las mismas y pueden ser formuladas de modo que causen la liberación inmediata, sustancialmente inmediata, lenta, o controlada de la hidrocodona y/o el acetaminofeno. Además, las formas de dosificación de la invención pueden comprender sales o portadores aceptables conocidos en la técnica, tales como los descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986), incorporado como referencia en la presente.

En un caso, los componentes se mezclan con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que comprende una mezcla homogénea de compuestos de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones como "homogéneas", se entiende que los agentes se dispersan uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse en formas de dosificación unitarias tales como tabletas o cápsulas. Esta composición de preformulación sólida puede subdividirse después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que comprende de, por ejemplo, aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 15 mg de un opioide, tal como hidrocodona u oxicodona de la presente invención.

Las composiciones pueden formularse, en el caso de las cápsulas o tabletas, para tragarse enteras, por ejemplo con agua. La inclusión del agente reductor de efectos secundarios tales como una antihistamina o antiemético para reducir los síntomas comunes de las náuseas y los vómitos se cree beneficioso en la que la prometazina o similares eliminarán o minimizarán la cantidad de malestar. Los efectos adversos reducidos o eliminados incluyen pero sin limitarse a náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones.

Frecuentemente, los sujetos que toman opioides tienen efectos adversos que incluyen vómitos que pueden ocurrir poco después de tomar una primera dosis o posterior. Como consecuencia, una porción de la dosis de opioide se pierde posteriormente, por lo que es difícil medir con precisión las dosis de reemplazo para el sujeto, y para los sujetos fuera de un entorno de hospital o clínica, podría no existir una forma alternativa de medicación para el dolor fácilmente disponible. Como consecuencia, los sujetos que experimentan malestar gástrico tales como vómitos perderán los efectos beneficiosos del analgésico opioide y experimentan malestar adicional y mejora del dolor asociado con el vómito. Este problema se resuelve al administrar además prometazina, que reduce los efectos secundarios.

Las formas de dosificación descritas en la presente pueden fabricarse usando procesos que son bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, para la fabricación de tabletas de dos capas, los agentes pueden dispersarse uniformemente en uno o más excipientes, por ejemplo, usando granulación de alta cizalla, granulación de baja cizalla, granulación en lecho fluido, o por mezcla para la compresión directa. Los excipientes incluyen diluyentes, aglutinantes, disgregantes, dispersantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, estabilizadores, surfactantes y colorantes. Los diluyentes, también denominado "rellenos", se pueden usar para aumentar el volumen de una tableta de manera que se proporciona un tamaño práctico para la compresión. Los ejemplos no limitantes de diluyentes incluyen lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón seco, almidones hidrolizados, azúcar en polvo, talco, cloruro sódico, dióxido de silicio, óxido de titanio, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato cálcico, carbonato cálcico, alúmina y caolín. Los aglutinantes pueden impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido y pueden ser utilizados para ayudar que una tableta permanezca intacta después de la compresión. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes adecuados incluyen almidón (que incluyen almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (por ejemplo, glucosa, dextrosa, sacarosa, lactosa y sorbitol), celulosas, polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, acacia, tragacanto, alginato sódico, y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polivinilpirrolidona. Los lubricantes pueden facilitar además la fabricación de la tableta; los ejemplos no limitantes de estos incluyen estearato magnésico, estearato cálcico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, y polietilenglicol. Los desintegrantes pueden facilitar la desintegración de la tableta después de la administración, y los ejemplos no limitantes de estos incluyen almidones, ácido algínico, polímeros reticulados tales como, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de potasio o sodio, arcillas, celulosas, almidones, gomas y similares. Los ejemplos de agentes de deslizamiento adecuados incluyen dióxido de silicio, talco y similares. Los estabilizantes pueden inhibir o retardar las reacciones de descomposición del fármaco, que incluyen reacciones oxidantes. Los surfactantes pueden incluirse además y puede ser aniónico, catiónico, anfótero o no iónico. Si se desea, las tabletas pueden comprender además sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes amortiguadores de pH, conservantes, por ejemplo, antioxidantes, agentes humectantes o de emulsificación, agentes de solubilización, agentes de revestimiento, agentes saborizantes y similares.

Las formulaciones de liberación controlada o extendida pueden comprender una o más combinación de excipientes que ralentizan la liberación de los agentes mediante revestimiento o unión temporal o disminuyendo la solubilidad de los agentes activos. Los ejemplos de estos excipientes incluyen éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Methocel K4M), excipientes a base de polivinilacetato tales como, por ejemplo, Kollidon SR, y polímeros y copolímeros basados en metacrilatos y ácido metacrílico tales como, por ejemplo, Eudragit NE 30D. En un caso de la invención, los agentes analgésicos (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona, y acetaminofeno) se formulan para liberación controlada o

extendida mientras que la prometazina se formula para liberación inmediata. En otro caso, todos los agentes se formulas para la liberación controlada o extendida.

Los portadores o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente incluyen todos los portadores conocidos por los expertos en la técnica como adecuados para el modo de administración particular. Además, los analgésicos y la prometazina pueden administrarse además con otros componentes que no deteriorar la acción deseada, o con componentes que complementan la acción deseada, o tienen otra acción. Como se destaca anteriormente, una composición puede comprender la adición de compuestos activos adicionales (por ejemplo, un cuarto, quinto, sexto, etc.).

En un caso descrito en la presente, la composición comprende tres o más agentes activos en donde al menos un agente activo está en forma de liberación inmediata. En este caso la forma de liberación inmediata se incluye en una cantidad que es eficaz para acortar el tiempo hasta su máxima concentración en la sangre. A modo de ejemplo, ciertas preparaciones farmacéuticas de liberación inmediata se enseñan en la publicación de patente de los Estados Unidos US 2005/0147710A1 titulada, "Powder Compaction and Enrobing".

En un caso adicional de la presente invención, el componente en forma de liberación inmediata es un componente que reduce, disminuye o elimina y/o suprime un efecto adverso asociado con uno o más analgésicos opioides.

Por ejemplo, el agente activo de liberación inmediata puede ser una antihistamina o antiemético, que reduce, disminuye o elimina un efecto adverso asociado con analgésicos opioides y/o no opioides descritos en la presente. Así, en un caso, de la invención, la formulación analgésica comprende un analgésico opioide y no opioide (por ejemplo, hidrocodona u oxicodona y acetaminofeno, respectivamente) y una antihistamina (por ejemplo, prometazina).

En un caso adicional, toda o menos de la totalidad de la cantidad total del agente antiemético o antihistamina se formula en forma de liberación inmediata, como se describe en la presente.

Pueden usarse una variedad de métodos y materiales conocidos para provocar la liberación inmediata. Por lo tanto, la colocación del agente a lo largo del exterior de una tableta (por ejemplo, revestimiento del exterior o formulación de la capa exterior con el agente) y/o combinado con la formación de una tableta mediante compresión del polvo usando baja compactación puede producir la liberación inmediata del agente de la composición.

En un caso específico, una cantidad eficaz de la prometazina en forma de liberación inmediata puede recubrir un sustrato. Por ejemplo, donde la liberación prolongada de uno o más analgésicos a partir de una formulación se deba a un revestimiento de liberación controlada, una capa de liberación inmediata que comprende prometazina puede recubrir el revestimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata de prometazina puede recubrir la superficie de un sustrato en donde la hidrocodona y/u oxicodona se incorporan en una matriz de liberación controlada. Cuando una pluralidad de sustratos de liberación controlada que comprende una dosis unitaria eficaz de un analgésico (por ejemplo, sistemas de múltiples incluyendo comprimidos, esferas, perlas y similares) se incorporan en una cápsula de gelatina dura, el compuesto de reducción de efectos secundarios se puede incorporar en la cápsula de gelatina a través de la inclusión de una cantidad de prometazina de liberación inmediata como un polvo o granulado dentro de la cápsula. Alternativamente, la cápsula de gelatina en sí puede ser recubierta con una capa de liberación inmediata de prometazina. Una persona con experiencia en la técnica reconoce otros medios alternativos para incorporar el compuesto de liberación inmediata que reduce los efectos secundarios en la unidad de dosis. Mediante la inclusión de una cantidad eficaz del compuesto de liberación inmediata que reduce los efectos secundarios tales como la prometazina en la unidad de dosis, la experiencia de efectos adversos que incluyen náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad para respirar, cierre de la garganta, dolor abdominal, sangrado inusual o moretones y erupciones cutáneas en los sujetos puede reducirse significativamente.

En un caso, la composición comprende tres o más agentes activos en donde al menos un agente activo está en forma de liberación controlada. La forma de liberación controlada puede estar en una cantidad que es eficaz para proteger al agente de una eliminación rápida del cuerpo. Ciertas preparaciones que se relacionan con la liberación controlada de un producto farmacéutico se enseñan en la publicación de patente de los Estados Unidos US 2005/0147710A1 titulada, "Powder Compaction and Enrobing".

En un caso adicional, el agente en forma de liberación controlada es un analgésico opioide tal como, por ejemplo, hidrocodona, u oxicodona. En un caso, las composiciones comprenden uno o más portadores que protegen los agentes contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como las formulaciones de liberación en el tiempo o recubrimientos. Tales portadores incluyen formulaciones de liberación controlada, que incluye, por ejemplo, sistemas de entrega

microencapsulados. Los agentes activos pueden incluirse en el portador farmacéuticamente aceptable en cantidades suficientes para tratar un dolor de un sujeto, con efectos adversos reducidos.

En ciertos casos, las composiciones están en forma de dosificación oral y comprenden una matriz que incluye, por ejemplo, un material de liberación controlada y un analgésico tal como hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En ciertos casos, la matriz es comprimible en una tableta y puede ser opcionalmente recubierta con un revestimiento que puede controlar la liberación de los analgésicos que incluyen hidrocodona o sal farmacéuticamente aceptable de ella de la composición. En esta modalidad los niveles en sangre de los analgésicos se mantienen dentro de un intervalo terapéutico durante un periodo extendido de tiempo. En ciertos casos alternativos, la matriz está encapsulada.

Las tabletas o cápsulas que contienen una composición de la presente invención pueden recubrirse o, de otra manera, componerse, para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o la píldora pueden contener un componente de dosificación interno y uno externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Para la liberación prolongada controlada, la cápsula puede tener además micro agujeros perforados.

Un revestimiento que comprende un compuesto que reduce los efectos secundarios tales como prometazina, en forma de liberación inmediata, puede añadirse a la parte exterior de un núcleo de tableta de liberación controlada para producir una forma de dosificación final. Dicho revestimiento puede prepararse mediante el mezclado de un compuesto como prometazina con polivinilpirrolidona (PVP) 29/32 o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y agua/alcohol isopropílico y acetato de trietilo. Dicho revestimiento de liberación inmediata puede atomizarse sobre el núcleo de las tabletas. El revestimiento de liberación inmediata puede aplicarse además usando un proceso de revestimiento con prensa con una mezcla que consiste en 80 % en peso de prometazina y 20 % en peso de lactosa e hidroxipropil metilcelulosa tipo 2910. Las técnicas de de revestimiento con prensa se conocen en la técnica y se describen en patente de los EE.UU. núm. 6,372,254 de Ting y otros.

Las formas de dosificación de liberación inmediata o liberación controlada descritas en la presente pueden tomar además la forma de una tableta de dos capas, que comprende una primera capa y una segunda capa. La primera capa comprende un primer fármaco seleccionado de analgésicos, antitusivos, antihistaminas, antieméticos. La segunda capa comprende un segundo fármaco seleccionado de analgésicos, antitusivos, antihistaminas, antieméticos. El segundo fármaco es el mismo o diferente que el primer fármaco. La tableta de dos capas puede proporcionar una concentración en plasma dentro del intervalo terapéutico del segundo fármaco durante un periodo que es coextensivo con al menos aproximadamente 70 % del periodo (por ejemplo, 12 horas) dentro del cual la tableta de dos capas proporciona una concentración en plasma dentro del intervalo terapéutico del primer fármaco.

En un caso adicional de la tableta de dos capas, la primera capa es una capa de liberación inmediata y/o la segunda capa es una capa de liberación controlada.

En un caso de la tableta de dos capas descrita en la presente, ambas capas pueden comprender un analgésico opioide tal como hidrocodona u oxicodona; un analgésico no opioide tal como acetaminofeno, y un compuesto, tal como prometazina, para reducir o suprimir efectos adversos.

En un caso adicional de la tableta de dos capas descrita en la presente, la primera capa comprende prometazina y la segunda capa comprende hidrocodona u oxicodona. La primera o segunda capa puede comprender además acetaminofeno.

En un caso, los componentes se liberan de una tableta de capas múltiples que comprende una primera capa y una segunda capa. En este caso la primera capa comprende un primer fármaco que se selecciona de analgésicos, antitusivos, antihistaminas, antieméticos. La segunda capa comprende un segundo fármaco que se selecciona de analgésicos, antitusivos, antihistaminas, antieméticos. El segundo fármaco puede ser el mismo o diferente que el primer fármaco. En un aspecto de la tableta de capas múltiples, el segundo fármaco puede tener una vida media en plasma que difiere de la vida media en plasma del primer fármaco en al menos aproximadamente 2 horas.

En un caso adicional de la tableta de capas múltiples, la primera capa es una capa de liberación inmediata y/o la segunda capa es una capa de liberación controlada.

En un caso de la tableta de capas múltiples descrita en la presente, tanto la primera capa como la segunda capa pueden comprender un analgésico opioide tal como hidrocodona u oxicodona; un analgésico no opioide tal como acetaminofeno; y un compuesto para reducir o suprimir los efectos adversos tal como prometazina.

En un caso adicional de la tableta de dos capas descrita en la presente, la primera capa comprende prometazina y la segunda capa comprende hidrocodona u oxicodona. La primera o segunda capa puede comprender además acetaminofeno.

Las formas de dosificación de liberación inmediata o liberación controlada que se describen en la presente pueden tomar la forma de partículas farmacéuticas fabricadas por una variedad de métodos, que incluyen pero sin limitarse a homogeneización a alta presión, molienda con bolas en húmedo o en seco, o precipitación de partículas pequeñas (nGimat's NanoSpray^{SM}). Otros métodos para preparar una formulación en polvo adecuada son la preparación de una solución de ingredientes y excipientes activos, seguido por la precipitación, filtración, y pulverización, o seguido por la eliminación del solvente por liofilización, seguido por pulverización del polvo al tamaño de partícula deseado. En un caso las partículas farmacéuticas se fabrican hasta un tamaño final de 3-1000 uM, tal como a lo máximo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,10,20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150,200,250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 uM. En otro caso las partículas farmacéuticas se fabrican hasta un tamaño final de 10-500 uM. Las partículas farmacéuticas pueden fabricarse hasta un tamaño final de 50-600 uM. Las partículas farmacéuticas pueden fabricarse hasta un tamaño final de 100-800 uM. Estas formas de dosificación pueden incluir partículas de liberación inmediata en combinación con las partículas de liberación controlada en una relación suficientemente útil para administrar las dosificaciones deseadas de agentes activos. Por ejemplo, las partículas de liberación inmediata pueden comprender aproximadamente 12.5 mg de prometazina, y las partículas de liberación controlada pueden comprender aproximadamente 7.5 mg de hidrocodona (o 7.5 mg de oxicodona) y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno.

En otro caso, los componentes se liberan de una tableta de capas múltiples que comprende al menos una primera capa, una segunda capa y una tercera capa. En donde, las capas que contienen un agente (tal como un analgésico opioide, un analgésico no opioide y una antihistamina) pueden separase opcionalmente por una o más capas de materiales inertes. En un caso, las capas que contienen un agente tienen tasas similares de liberación, por ejemplo, todas son de liberación inmediata o todas son de liberación controlada. En un caso alternativo las capas tienen diferentes tasas de liberación. En este caso al menos una capa es una capa de liberación inmediata y al menos una capa es una capa de liberación controlada. Por ejemplo en un caso la tableta multicapas comprende al menos tres capas, cada una de las cuales contiene un agente diferente, tal como: la capa uno contiene prometazina; la capa dos comprende hidrocodona u oxicodona; y la capa tres comprende acetaminofeno. En este caso la capa de prometazina puede diseñarse para liberación inmediata, mientras las otras dos capas pueden diseñarse para liberación controlada.

En otro caso una composición que comprende un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente de antihistamina se administra a un sujeto. En este caso el componente de antihistamina puede formularse para una liberación inmediata o una liberación controlada lo cual es más rápido que la liberación del agente analgésico opioide y, opcionalmente, el agente analgésico no opioide. En un caso la composición comprende hidrocodona u oxicodona, acetaminofeno y prometazina.

En otro caso, una composición que comprende un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente de antihistamina se administra a un sujeto; en donde las cantidades y tasas de liberación del agente analgésico opioide y del agente antihistamina son eficaces para reducir al menos un efecto secundario del tratamiento opioide en un sujeto. En un caso la composición comprende hidrocodona u oxicodona, acetaminofeno y prometazina.

Aditivos

Las presentes composiciones pueden comprender además aditivos adecuados, que incluyen, pero sin limitarse a, diluyentes, aglutinantes, surfactantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, materiales de recubrimiento, plastificantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, o materiales farmacéuticamente inerte. Los ejemplos de diluyentes incluyen, por ejemplo, celulosa; derivados de celulosa tales como celulosa microcristalina y similares; almidón; derivados de almidón tales como almidón de maíz, ciclodextrina y similares; azúcar; alcohol de azúcar tales como lactosa, D-manitol y similares; diluyentes inorgánicos tales como gel de hidróxido alumínico seco, carbonato cálcico precipitado, aluminometasilicato de magnesio, fosfato cálcico dibásico y similares.

Los ejemplos de aglutinantes incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona, dextrina, pululana, almidón de hidroxipropilo, alcohol de polivinilo, acacia, agar, gelatina, tragacanto, macrogol y similares.

Los ejemplos de surfactantes incluyen, por ejemplo, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearato de polioxilo, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado, polioxipropilenglicol de polioxietileno, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, polisorbato, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato sódico, lauromacrogol y similares.

Los ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, estearato cálcico, estearato magnésico, talco y similares.

Los ejemplos de agentes de deslizamiento incluyen, por ejemplo, gel de hidróxido de aluminio seco, silicato magnésico y similares.

Los ejemplos de materiales de revestimiento incluyen, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa 2910, copolímero de aminoalquilo metacrilato E, polivinilacetal dietilaminoacetato, macrogol 6000, óxido de titanio y similares. Los ejemplos de plastificantes incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo, triacetina, macrogol 6000 y similares.

Ejemplos

Los ejemplos de analgésicos que contienen hidrocodona-acetaminofeno-prometazina (en los que las tabletas de dos capas son Ejemplos de la invención).

Ejemplo 1

Composición analgésica A

Agentes mg/Tableta

Bitartrato de hidrocodona	7.5 mg
Acetaminofeno	325 mg
Prometazina	12.5 mg

Ejemplo 2

La composición del Ejemplo 1 se administra oralmente con agua a un sujeto que tiene una tendencia a exhibir efectos adversos de malestar gástrico, náuseas, vómitos, o erupciones en la piel. Tales sujetos, después de tomar la composición expuesta en el Ejemplo 1 recibirían una cantidad terapéuticamente eficaz de prometazina en su torrente sanguíneo. La prometazina reducirá los efectos adversos que de cualquier otra forma pudiera exhibir dicha población objetivo.

En un ejemplo de la invención, la forma de dosificación es una tableta de dos capas, en la cual la primera capa es una capa de liberación inmediata que comprende 12.5 mg de clorhidrato de prometazina y la segunda capa es una capa de liberación controlada que comprende 12.5 mg de clorhidrato de prometazina, 15 mg de bitartrato de hidrocodona, y 325 mg de acetaminofeno.

Ejemplos de hidrocloruro de oxicodona, acetaminofeno, prometazina que contienen analgésicos

Ejemplo 3

Composición analgésica B

Agentes mg/Tableta

Oxicodona HCl	7.5 mg o 5 mg
Acetaminofeno	325 mg
Prometazina	12.5 mg

Ejemplo 4

La composición del Ejemplo 3 se administra oralmente con agua a un sujeto que tiene una tendencia a exhibir efectos adversos de malestar gástrico, náuseas, vómitos, o erupciones en la piel. Dichos sujetos, después de tomar la composición

expuesta en el Ejemplo 3 recibirían una cantidad terapéuticamente eficaz de prometazina que reducirá los efectos adversos que de cualquier otra forma pudiera exhibir dicha población objetivo.

En una modalidad, la forma de dosificación es una tableta de dos capas, en la cual la primera capa es una capa de liberación inmediata que comprende 12.5 mg de clorhidrato de prometazina, y la segunda capa es una capa de liberación controlada que comprende 12.5 mg de clorhidrato de prometazina, 15 mg de oxicodona HCl, y 325 mg de acetaminofeno.

Reivindicaciones

1. Una tableta de dos capas para el uso en el tratamiento del dolor que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, dicha capa de liberación inmediata que comprende 12.5 mg de prometazina y dicha capa de liberación controlada que comprende acetaminofeno o ibuprofeno, ketaprofeno, naproxeno, aspirina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos e hidrocodona, oxicodona o fentanilo o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende acetaminofeno o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende ibuprofeno o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

5. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende bitartrato de hidrocodona.

6. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

7. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1, que comprende hidrocloruro de oxicodona.

8. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende 6 mg a 8 mg de hidrocloruro de oxicodona, 310 mg a 330 mg de acetaminofeno, y 12.5 mg de prometazina.

9. Una tableta de dos capas para su uso como se reivindica en la reivindicación 1 que comprende 7.5 mg hidrocodona, 325 mg acetaminofeno y 12.5 mg de prometazina o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.