

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 672**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 29/02 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2009 PCT/US2009/030662**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2009 WO09089494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009 E 09700524 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 2240022**

54 Título: **Comprimidos de doble capa que comprenden oxicodona y prometazina**

30 Prioridad:

09.01.2008 US 20139 P

07.04.2008 US 43037 P

11.06.2008 US 60758 P

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

29.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BOSSE, PAUL;
AMELING, JOHN;
SCHACHTEL, BERNARD y
TAKIGIKU, RAY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 620 672 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

Comprimidos de doble capa que comprenden oxycodona y prometazina

Antecedentes de la invención

5 Las medicaciones contra el dolor disponibles pueden tener efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos y erupciones cutáneas y sedación. Como resultado de dichos efectos secundarios, muchos pacientes son incapaces de tolerar dosis recomendadas necesarias para el alivio eficaz del dolor debido a efectos secundarios. Por consiguiente, sigue habiendo necesidad de agentes terapéuticos eficaces con efectos secundarios reducidos. El documento WO 2006/022996 describe curas en frío que pueden ser en forma de un comprimido de doble capa que
10 contiene más de un agente farmacéuticamente activo. El documento CA 2.262.267 describe composiciones homogéneas que comprenden un analgésico opioide y además un agente activo.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una cromatografía, por ejemplo, de una solución patrón.

La figura 2 ilustra un caso de un comprimido de la invención. A. Ilustra una vista desde arriba del comprimido (los números se refieren a mediciones en milímetros); B. Ilustra una vista lateral del comprimido.

15 La figura 3 ilustra un ejemplo de cromatografía de un blanco de diluyente y de una solución patrón.

La figura 4 ilustra un ejemplo de una cromatografía de disolución para una composición de la invención.

La figura 5 ilustra un ejemplo de curva de liberación de la disolución para una composición de la invención.

Compendio

20 La presente invención proporciona un comprimido de doble capa para su empleo en el tratamiento del dolor que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, conteniendo la capa de liberación inmediata prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente farmacéuticamente activo y conteniendo la capa de liberación controlada oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente farmacéuticamente activo.

25 En un caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de: (a) un analgésico opioide; (b) un estimulante; (c) un antiemético; (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de: (a) oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) modafinilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y (d) naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de: (a) morfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y (c) modafinilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otro caso se describen composiciones que comprenden una cantidad eficaz de butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, acetaminofeno y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de: (a) un agente analgésico opioide; (b) un agente antiemético y (c) un beta bloqueante, agonista de receptor de serotonina, vasoconstrictor, agente antiplaquetario, antiepiléptico, triptán, cornezuelo o antagonista del receptor de péptidos; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide y (b) sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 En otro caso se describen composiciones que consisten en (1) una cantidad eficaz de (a) sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (b) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente inhibidor de Cox-2, un agente antidepresivo, un agente antiepiléptico, un agente anticolinérgico, un agente antagonista del receptor de NMDA, un agente anestésico o un agente agonista de α_2 -adrenorreceptor, (c) un agente antagonista opioideo, (d) un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente opioideo; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente analgésico no opioide, (c) ciclazacina o levorfanol; (d) un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente analgésico opioide; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describe una composición que comprende (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente analgésico no opioide, (c) un antiemético; (d) un agente disuasorio de drogadicción; y (2) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un caso el agente disuasorio de drogadicción es niacina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; sulfato de cinc; o lauril sulfato sódico.

5 En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente analgésico no opioide, (c) un agente antagonista opiodeo, (d) aprepitant, perfenazina, acetil-leucina monoetanolamina, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, cleboprida, difenidol, metalatal, metopimazina, oxiperndilo, pipamazina, sulpirida, tetilperazina, tioproperazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En otro caso se describen comprimidos de doble capa que comprenden: (1) una capa de liberación controlada que comprende desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 8,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y desde aproximadamente 328 a aproximadamente 402 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) una capa de liberación inmediata que comprende desde aproximadamente 11 mg a aproximadamente 14 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En otro caso se describen comprimidos de doble capa que comprenden: (1) una cantidad eficaz de (a) un analgésico opioide o una de sus sales farmacéuticamente aceptable (b) uno o más antieméticos o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En otro caso se describen comprimidos de doble capa que comprenden: (1) una capa de liberación controlada que comprende (a) desde aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 8,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (b) desde aproximadamente 328 a aproximadamente 402 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) desde aproximadamente 135 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina silicificada, (d) desde aproximadamente 17 mg a aproximadamente 23 mg de hidroximetilpropil celulosa, (e) desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio, y (f) desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de ácido esteárico; y (2) una capa de liberación inmediata que comprende (a) desde aproximadamente 11 mg a aproximadamente 14 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg de celulosa microcristalina silicificada, (c) desde aproximadamente 12 mg a aproximadamente 18 mg de croscarmelosa sódica y (d) desde aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,5 mg de estearato de magnesio.

30 En otro caso se describen composiciones que comprenden (1) una cantidad eficaz de (a) hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; (b) acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y (d) aproximadamente 0,75 mg de naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otro caso se describen composiciones que consisten en (1) una cantidad eficaz de (a) oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y (c) naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 En otro caso se describen composiciones que consisten en (1) una cantidad eficaz de (a) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) propoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) Naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso, se describen métodos para tratar o impedir el dolor, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente antiemético o un antihistamínico, y (c) un agente estimulante.

45 En otro caso, se describen métodos para tratar o impedir una jaqueca que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide; (b) un agente antiemético; y (c) un agente estimulante.

50 En otro caso se describen métodos para tratar o impedir una jaqueca que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide; y (b) un agente antiemético. En un caso el dolor de cabeza es una jaqueca, cefalea histamínica o jaqueca continua. En otro caso, la cefalea es una cefalea crónica, una cefalea tensional o una cefalea tensional crónica.

En otro caso se describen métodos para tratar el dolor, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente antiemético; y (c) un agente analgésico no opioide; en donde el paciente tiene aproximadamente 65 años de edad o más.

55 En otro caso se describen métodos para tratar o impedir la ftofobia, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide; y (b) un agente antiemético. En un caso la ftofobia está relacionada con la jaqueca.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir cefaleas que comprende: administrar a un paciente que lo necesite (1) una cantidad eficaz de (a) triptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y (b) prometazina o

una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En un caso el triptán es sumatriptán. En otro caso la cefalea es jaqueca.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir el dolor que comprende: administrar a un paciente que lo necesite (1) una cantidad eficaz de (a) un agente analgésico opioide, (b) un agente inhibidor de Cox-2, un agente antidepresivo, un agente antiepiléptico, un agente anticolinérgico, un agente antagonista del receptor NMDA, un agente anestésico o un agente agonista adrenerreceptor α_2 , (c) un antagonista opioideo, (d) un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente opioideo; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir dolor que comprende administrar a un paciente que lo necesite un comprimido de doble capa que comprende: (1) una capa de liberación controlada que comprende de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 8,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y de aproximadamente 328 a aproximadamente 402 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) una capa de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 11 mg a aproximadamente 14 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir el dolor que comprende, administrar a un paciente que lo necesite un comprimido de doble capa que comprende (1) una cantidad eficaz de (a) oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y (b) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir el dolor que comprenden, administrar a un paciente que lo necesite un comprimido de doble capa que comprende: (1) una capa de liberación controlada que comprende (a) de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 8,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) de aproximadamente 328 a aproximadamente 402 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina silicificada, (d) de aproximadamente 17 mg a aproximadamente 23 mg de hidroximetilpropil celulosa, (e) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio, y (f) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de ácido esteárico; y (2) una capa de liberación inmediata que comprende (a) de aproximadamente 11 mg a aproximadamente 14 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg de celulosa microcristalina silicificada, (c) de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 18 mg de croscarmelosa sódica y (d) de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,5 mg de estearato de magnesio.

En otro caso se describen métodos para tratar o impedir el dolor que comprenden administrar a un paciente que lo necesite la composición consistente en (1) una cantidad eficaz de (a) prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (b) propoxifeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, (c) naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y (2) un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe una composición que está en forma de un comprimido de doble capa, en donde el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, en donde cada capa comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria.

También se describe un comprimido de doble capa que comprende una cantidad eficaz de un antiemético y el antiemético es capaz de conseguir de aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de disolución en el estómago de un paciente en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral.

En otro caso de la invención, un comprimido de doble capa comprende una cantidad eficaz de un analgésico opioide, o un analgésico no opioide, y el analgésico opioide o el analgésico no opioide es capaz de conseguir una disolución de aproximadamente 30% a aproximadamente 60% en el estómago de un paciente en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral.

Descripción detallada de la invención

Todas las patentes y publicaciones a que se refiere el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

Esta descripción se dirige en general a composiciones que comprenden múltiples agentes farmacéuticamente activos que son útiles como agentes terapéuticos que alivian, reducen o eliminan una o más enfermedades en un sujeto que los necesita, como se describe además a continuación en la presente memoria.

Una "cantidad eficaz" de cuando se emplea a propósito de la composición de la invención es una cantidad suficiente para producir un resultado terapéutico en un sujeto que la necesita. Por ejemplo, un resultado terapéutico puede incluir, pero no se limita a, tratar o impedir el dolor, náuseas o vómitos en un paciente.

Una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un agente analgésico opioide solo o en combinación es una cantidad que es eficaz para tratar o impedir el dolor, en donde el agente antagonista se proporciona en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. En un caso, uno o más agentes farmacéuticamente activos es un antiemético.

Una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un agente antiemético es una cantidad que es eficaz para impedir, reducir o eliminar uno o más efectos secundarios relacionados con uno o más agentes farmacéuticamente

activos descritos en la presente memoria. En varios casos, uno o más agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a, un analgésico opioide y/o un analgésico no opioide.

En nuevos casos, dichos efectos secundarios que se reducen, impiden o eliminan incluyen, pero no se limitan a incidencia de náuseas o vómitos. Además, una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un antihistamínico es una cantidad que es eficaz para impedir o reducir la incidencia de náuseas o vómitos, o impedir o reducir los efectos secundarios relacionados con un analgésico opioide (p. ej., náuseas y vómitos inducidos por opioides).

Una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un agente estimulante es una cantidad que es eficaz para aumentar el estado de vigilia, o disminuir efectos soporíferos de un agente opioideo, en donde el agente estimulante se encuentra presente en una formulación sola o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. En varios casos, uno o más agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a un agente antiemético y un barbitúrico.

Una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un agente de barbitúrico es una cantidad que es eficaz para tratar o impedir el dolor, producir un efecto sedante, un efecto anestésico o un efecto calmante cuando se suministran solos o en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. En varios casos, uno o más agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a un analgésico opioide, un analgésico no opioide, un antiemético o una de sus combinaciones.

Una "cantidad eficaz" cuando se emplea a propósito de un agente antagonista opioideo es una cantidad que es eficaz para impedir o inhibir la toxicomanía de una formulación que comprende un agente analgésico opioide, en donde el agente antagonista se suministra en combinación con uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. En varios casos, uno o más agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero no se limitan a un agente opioide, un analgésico no opioide, un estimulante, un barbitúrico o una de sus combinaciones.

Una "cantidad eficaz", cuando se emplea a propósito de uno o más de los agentes descritos en la presente memoria es la cantidad total de uno o más de los agentes que es útil para el tratamiento del dolor.

El término "aproximadamente" se refiere a la indicación numérica citada más o menos 10% de dicha indicación numérica citada.

Los agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria pueden usarse en una composición en la presente memoria. Un agente farmacéuticamente activo, tal como un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente antitusígeno, un agente antiemético, un antihistamínico, un estimulante o un barbitúrico, puede estar en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos en la presente memoria una composición comprende un agente analgésico (p. ej., un analgésico o dos, tres o más analgésicos) y un agente (p. ej., uno, dos o más antihistamínicos o antieméticos) que reduce o elimina un efecto secundario de un agente analgésico. En varios casos, una composición en la presente memoria comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos proporcionados en la Tabla 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se describe además una composición que comprende, una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, una cantidad eficaz de agente analgésico no opioide, y una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto secundario de un agente analgésico.

En otro caso de la invención, una composición comprende un antiemético y aproximadamente 70 a aproximadamente 80% de los antieméticos se disuelve en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En un caso, aproximadamente el 100% del antiemético se disuelve en el estómago de un sujeto, aproximadamente 40, aproximadamente 50 o aproximadamente 60 minutos después de la administración oral. En un caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la sal de prometazina es HCl de prometazina.

En otro caso de la invención, una composición comprende un analgésico opioide y de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% del analgésico opioide se disuelve en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En un caso, aproximadamente el 100% del analgésico opioide se disuelve en el estómago de un sujeto, aproximadamente 40, aproximadamente 50 o aproximadamente 60 minutos después de la administración oral. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona, oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la sal de hidrocodona es bitartrato de hidrocodona; o la sal de oxicodona es HCl de oxicodona.

En un caso, las composiciones de la invención se administran a un sujeto a aproximadamente cada 4 a aproximadamente 6 horas, aproximadamente cada 12 horas, o aproximadamente cada 24 horas. En un caso, una composición de la invención se administra una vez al día.

En un caso, el agente que reduce o elimina un efecto secundario es un agente antiemético o antihistamínico. En más casos, el efecto secundario reducido o eliminado está relacionado con un analgésico opioide. En un caso adicional, el efecto secundario está relacionado con un analgésico no opioide.

- En varios casos, un agente que reduce o elimina un efecto secundario de un agente analgésico opioide o un agente analgésico no opioide incluye pero no se limita a prometazina, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol y propofol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En un caso, una composición descrita en la presente memoria comprende un agente analgésico no opioide que es acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno o flubiprofeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, el agente es el naproxeno sódico o de magnesio.
- En un caso, el agente analgésico opioide es hidrocodona u oxicodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables derivados de tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona o bis(metilcarbamato), (siendo cada uno de los anteriores un agente analgésico opioide o derivado). En otro caso, el agente analgésico opioide es bitartrato de hidrocodona o hidrocioruro de oxicodona.
- En otro caso, el agente analgésico opioide es un opioide de origen natural, tal como un alcaloide de la adormidera. En un caso el opioide de origen natural es la morfina, codeína, narcotina, papaverina, narceína, tebaína; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En un caso, una composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un analgésico opioide, un analgésico no opioide y un antiemético o antihistamínico, en donde la composición es capaz de proporcionar una concentración en el plasma eficaz del antihistamínico antes de una de las concentraciones plasmáticas eficaces del analgésico opioide y no opioide, después de la administración oral. Por ejemplo, una composición que comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un analgésico opioide, analgésico no opioide y un antihistamínico o antiemético proporciona una concentración en el plasma eficaz de este último antihistamínico o antiemético en aproximadamente 1 a aproximadamente 20 minutos, que es sustancialmente previa a la concentración en el plasma eficaz de un analgésico, que puede ser de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 12 horas. En un caso de la invención, una composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria. En un caso, la composición es un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación controlada y una capa de liberación inmediata.
- En un caso aproximadamente el 70% a aproximadamente 80% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En otro caso aproximadamente 70% a aproximadamente 80% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tal como el líquido de disolución descrito en el Ejemplo 15.
- En otro caso aproximadamente el 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en aproximadamente 40 minutos después de la administración oral. En otro caso aproximadamente el 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en aproximadamente 40 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tal como el líquido de disolución descrito en el ejemplo 15.
- En otro caso de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 5 a alrededor de 10 minutos después de la administración oral. En otro caso de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 5 a alrededor de 10 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tales como el líquido de disolución descrito en el ejemplo 15.
- En otro caso aproximadamente 90% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 60 minutos después de la administración oral. En otro caso aproximadamente 90% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 60 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tales como el líquido de disolución descrito en el ejemplo 15.
- En otro caso más, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en alrededor de 40, alrededor de 50 o aproximadamente 60 minutos después de la administración oral. En otro caso más, de aproximadamente 90 a aproximadamente 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación inmediata en alrededor de 40, alrededor de 50 o alrededor de 60 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tales como el líquido de disolución descrito en el ejemplo 15.
- En otro caso más, desde aproximadamente 90 a aproximadamente 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 40, alrededor de 50 o alrededor de 60 minutos tras la administración oral. En otro caso más, desde aproximadamente 90 a aproximadamente 100% de un agente farmacéuticamente activo es capaz de conseguir la disolución de la capa de liberación controlada en alrededor de 40, alrededor de 50 o alrededor de 60 minutos después del contacto con un líquido de disolución, tal

como el líquido de disolución descrito en el Ejemplo 15. Una curva de disolución ilustrativa para una composición de la invención se representa en la FIG. 5.

5 En varios casos, la composición está en forma de cualquier forma farmacéutica oral descrita en la presente memoria, incluida, pero no limitada a, una píldora, comprimido o cápsula. En un caso, la composición está en forma de un comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, en donde uno o más agentes farmacéuticamente activos están presentes en la capa de liberación inmediata y uno o más agentes farmacéuticamente activos están presentes en la capa de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende una o más antieméticos, y la capa de liberación controlada comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria, pero que no son un antieméticos o antihistamínicos. En un caso adicional, un antiemético o antihistamínico está presente tanto en la capa de liberación inmediata como en la de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la sal de prometazina es HCl de prometazina. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende un analgésico opioide. En un caso adicional, el analgésico opioide es hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal de hidrocodona es bitartrato de hidrocodona. En otro caso, la sal de oxycodona es HCl de oxycodona. En un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende además uno o más analgésicos no opioides. En un caso, el analgésico no opioide es acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la composición está en una forma que consigue una dureza de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 kilopondios y tiene un espesor de aproximadamente 5, aproximadamente 5,5, aproximadamente 6, aproximadamente 6,5, aproximadamente 7, aproximadamente 7,5, aproximadamente 8, aproximadamente 8,5, aproximadamente 9, aproximadamente 9,5 o 10 mm. En un caso, el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 9,5 kilopondios. En otro caso, el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 12,5 kilopondios. Se comprenderá que en cuanto a las mediciones de kilopondios y espesor, incrementos de 0,1 puntos decimales están dentro del alcance de la invención.

25 En un caso, la composición es capaz de proporcionar una concentración en el plasma eficaz de un antiemético en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración a un sujeto. En otro caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso adicional, la sal es HCl de prometazina.

30 En varios casos, una composición comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de un antihistamínico; desde aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de un analgésico no opioide; y de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en peso de un analgésico opioide. En algunos casos, el antihistamínico es prometazina, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol, o propofol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En un caso, la composición es capaz de proporcionar una concentración plasmática eficaz de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración a un paciente.

40 En un caso, se describe un método para reducir o eliminar un efecto secundario de un agente analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce o elimina un efecto secundario de los agentes analgésicos.

45 En un caso, se describe un método para tratar o impedir el dolor, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de una composición que comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un analgésico opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, un analgésico no opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un agente que reduce un efecto secundario relacionado con el agente analgésico opioide o no opioide. En un caso, el agente que reduce un efecto secundario es un antiemético o un antihistamínico.

50 En otro caso, el dolor está relacionado con el cáncer, dolor crónico o agudo, cefalea, cefalea crónica, jaqueca, un procedimiento quirúrgico, lesión física aguda o crónica, fractura ósea o una lesión por aplastamiento, lesión de la médula espinal, una enfermedad inflamatoria (p. ej., pancreatitis), una neuropatía no inflamatoria o de dolor disfuncional o una de sus combinaciones. En un caso, el sujeto es un mamífero, p. ej., un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé o babuino. En un caso, el sujeto es un humano. En un caso, un estimulante que tiene propiedades antisedantes, que pueden dar alivio del dolor al sujeto con reducidos efectos sedantes comunes para algunas formulaciones analgésicas opioides.

55 En algunos casos, el agente útil para reducir o eliminar un efecto secundario relacionado con la administración de un agente analgésico opioide o no opioide, es prometazina, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol, o propofol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

60

Una composición puede estar en cualquier forma descrita en la presente memoria, tal como un comprimido con varias capas (p. ej., un comprimido de doble capa). En un caso, el comprimido con varias capas es un comprimido de doble capa que comprende: (a) una capa de liberación inmediata que comprende una cantidad eficaz de un agente que reduce o elimina un efecto secundario de un analgésico opioide; y (b) una capa de liberación controlada que comprende una cantidad eficaz de entre un agente analgésico opioide y un agente analgésico no opioide.

En un caso, el agente que reduce o elimina un efecto secundario relacionado con la administración de un agente analgésico opioide o no opioide se libera en un sujeto a una velocidad sustancialmente más rápida que un analgésico opioide o no opioide en una composición de la invención. Por ejemplo, en un caso, una concentración en el plasma del agente que reduce o elimina un efecto secundario de un analgésico opioide se consigue en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración oral, en comparación con una concentración en el plasma de un agente analgésico, que puede conseguirse en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 8 horas después de la administración oral. En varios casos, las composiciones de la invención comprenden un agente que reduce o elimina un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico opioide o de un analgésico no opioide, donde el agente proporciona una concentración en el plasma eficaz en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos después de la administración oral.

En un caso, el agente que reduce o elimina un efecto secundario relacionado con un analgésico opioide o no opioide es un antihistamínico o antiemético. En varios casos, indicados anteriormente, las composiciones pueden comprender un agente antiemético incluidos, por ejemplo, aprepitant, dronabinol, perfenazina, palonosetrón, trimetio benzamida, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetron, hidroxicina, acetil-leucina monoetanolamina, alizaprida, azasetron, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetron, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, droperidol, haloperidol, proclorperazina, metoclopramida, difenhidramina, canabis, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, emetrol, propofol y una sal farmacéuticamente aceptable o una de sus mezclas.

En un caso, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce o elimina un efecto secundario relacionado con la administración del analgésico opioide o no opioide. Un efecto secundario de los agentes analgésicos opioides o no opioides incluye pero no se limita a las náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, una reacción alérgica tal como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia o hematomas infrecuentes, sedación, depresión del SNC, o depresión respiratoria. En un caso, el efecto secundario que se reduce o elimina son las náuseas, vómitos, estreñimiento o una de sus combinaciones.

En un caso adicional, el agente analgésico opioide es, por ejemplo, hidrocodona, propoxifeno oxicodona o fentanilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el agente analgésico no opioide es, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno o aspirina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y el agente útil para impedir y/o suprimir un efecto secundario es, por ejemplo, un antihistamínico tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso de la invención, la sal farmacéuticamente aceptable de naproxeno es Naproxeno sódico.

En un caso un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce o elimina un efecto secundario se formulan en un comprimido de doble capa.

En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la Tabla 1 y la capa de liberación controlada comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la Tabla 1. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende un antiemético o antihistamínico y la capa de liberación controlada comprende un analgésico opioide, un barbitúrico, un estimulante, un triptán o una de sus combinaciones. Un comprimido de doble capa ilustrativo se representa en la FIG. 2. En un caso, un comprimido de doble capa de la invención tiene las dimensiones representadas en la FIG. 2.

En otro caso, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de entre un agente analgésico, un agente antitusígeno y un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente analgésico o el agente antitusígeno. En algunos casos el antitusígeno es también un analgésico.

En algunos casos, las composiciones comprenden acetaminofeno, hidrocodona u oxicodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y un agente antitusígeno tal como dolasetron, domperidona, meclizina, dronabinol, una benzodiazepina, un anticolinérgico, hidrocodona u oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un caso adicional de esta invención, el agente analgésico opioide es, por ejemplo, hidrocodona u oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el agente analgésico no opioide es, por ejemplo, acetaminofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, lidocaína, o aspirina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el agente antiemético es, por ejemplo, antagonista del receptor 5-HT₃, un antagonista de la dopamina, un antihistamínico, un canabinoide, benzodiazepinas, un anticolinérgico, en donde la totalidad o menos de la cantidad total del agente antiemético se formula para liberación inmediata.

Otro caso de esta invención está dirigido a métodos para el tratamiento del dolor, que comprende administrar una cantidad eficaz de cada uno entre un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide y un agente que reduce o elimina un efecto secundario del agente analgésico opioide a un sujeto que lo necesita.

5 Los métodos permiten usar analgésicos en poblaciones en situación de riesgo de efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia o hematomas infrecuentes, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria.

10 En un caso, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de entre cada analgésico opioide, un antiemético y un antagonista opioide, la composición es capaz de proporcionar protección en una consecuencia metabólica de vómitos, vómitos particularmente graves, en un sujeto particularmente propenso a efectos secundarios relacionados con un analgésico opioide. Un ejemplo de consecuencias metabólicas de los vómitos es la deshidratación. En un caso adicional, el sujeto al que se administra una composición de la invención es de unos 55 años o mayor, 60 años de edad o mayor, 65 años de edad o mayor, o alrededor de 70 años de edad o mayor. En un caso, la composición administrada a un sujeto de este tipo comprende un analgésico opioide y uno o más agentes antieméticos. En un caso, la composición comprende oxycodona, prometazina y naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 En varios casos, una formulación de la invención proporciona una concentración en el plasma eficaz de un antiemético o antihistamínico a desde 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, 18 min, 19 min, 20 min, 21 min, 22 min, 23 min, 24 min, 25 min. En algunos casos, la velocidad de liberación se produce sustancialmente más rápida en comparación con las velocidades de liberación de los agentes analgésicos. Por lo tanto, en un caso, después de la administración a un sujeto, el antihistamínico (p. ej., prometazina dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida, alizaprida, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol o propofol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) se libera, o una concentración plasmática eficaz de un antihistamínico o antiemético se consigue antes de la liberación del analgésico opioide o no opioide.

20 En algunos casos, una formulación de la invención proporciona una concentración en el plasma eficaz de dicho analgésico opioide o dicho analgésico no opioide desde aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 24 horas después de la administración, tal como aproximadamente 20 minutos, 30 minutos, 40 minutos, 50 minutos, 1 hora, 1,2 horas, 1,4 horas, 1,6 horas, 1,8 horas, 2 horas, 2,2 horas, 2,4 horas, 2,6 horas, 2,8 horas, 3 horas, 3,2 horas, 3,4 horas, 3,6 horas, 3,8 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas o 24 horas después de la administración.

25 En otros casos, el analgésico opioide o no opioide está presente en una concentración plasmática eficaz en un sujeto desde aproximadamente 1 hora a 24 horas o 1 día a 30 días, incluidos pero no limitados a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 o 30 días. Además, la administración de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse mediante sistemas de administración de parches que son conocidos en la técnica.

30 En un caso las composiciones comprenden una cantidad eficaz de cada uno de entre analgésicos opioides, un agente analgésico no opioide, un antihistamínico, un antipsicótico, ansiolítico u otro depresor del SNC se administra una dosis reducida de uno o disminuyen los efectos secundarios (p. ej., depresión del SNC). En otro caso, la dosis de uno o más agentes farmacéuticamente activos se ajusta según la gravedad del dolor y la respuesta del sujeto.

35 En sujetos que tienen una enfermedad terminal o una afección crónica, el tratamiento del dolor puede ser de interés primordial para la calidad de vida del sujeto.

40 En algunos de estos sujetos puede desarrollarse tolerancia a analgésicos opioides con el uso continuado. En un caso, se realizan ajustes a las cantidades o características de liberación prolongada del componente de una composición, tal como una composición que comprende una cantidad eficaz de un analgésico opioide, un analgésico no opioide y un antihistamínico. En este caso, los ajustes pueden proporcionar alivio del dolor a un sujeto con tolerancia a analgésicos opioides. En un caso, la cantidad de analgésico opioide puede aumentarse en la composición. En otro caso, las características de liberación en el tiempo del analgésico opioide pueden ajustarse a fin de cambiar la relación de analgésico opioide de liberación inmediata a analgésico opioide de liberación controlada.

45 En un caso, las composiciones comprenden: hidrocodona, oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en un intervalo de dosificación de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 200 mg; acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg; y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 100 mg.

- 5 En otro caso, una composición comprende: oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg; naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 0,75 mg; y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 50 mg.
- 10 Aún en otro caso, las composiciones comprenden: oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 80 mg; y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un intervalo de dosificación de aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 50 mg. Estas composiciones se pueden formular usando tecnologías convencionales para proporcionar un tiempo de liberación prolongado durante un intervalo de dosificación deseada, tal como 4 horas, 6 horas, 9 horas, 12 horas o 24 horas. En otro caso, las composiciones comprenden de aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona, aproximadamente 325 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 En otro caso, las composiciones comprenden aproximadamente 7,5 mg de oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 325 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 En otro caso las composiciones comprenden una cantidad eficaz de hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad eficaz de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y una cantidad eficaz de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado en una sola, píldora, comprimido o piruleta orales, teniendo la forma niveles de dosificación que se pueden duplicar con seguridad para combatir el dolor grave.
- En un caso adicional toda o menos de la cantidad total de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formula para la liberación inmediata en el torrente sanguíneo del sujeto.
- 25 En un caso adicional toda o menos de la cantidad total de la hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se formula para la liberación controlada en el cuerpo del sujeto.
- En varios casos, los agentes se formulan como una forma farmacéutica (p. ej., comprimido, cápsula, gel, piruleta), parenteral, infusión intraespinal, inhalación, pulverización nasal, parche transdérmico, transporte por iontoforesis, gel absorbente, líquidos, tanato líquido, supositorios, inyección, goteo IV, otra formulación, o una de sus combinaciones para tratar sujetos.
- 30 En otro caso, los agentes se formulan como forma farmacéutica oral individual tal como un comprimido, cápsula, sello, cápsula de gelatina blanda, cápsula de gelatina dura, cápsula de liberación prolongada, comprimido de tanato, comprimido de disgregación oral, comprimido de varias capas, comprimido efervescente, grano, líquido, suspensión oral, pastilla masticable, solución oral, pastilla, piruleta, jarabe oral, polvo envasado estéril incluidos excipientes farmacéuticamente aceptables, otras formas farmacéuticas orales o una de sus combinaciones.
- 35 En otro caso, una composición de la invención comprende un agente en formulaciones o patrones de liberación de liberación inmediata, de liberación rápida, de liberación controlada, de liberación prolongada, de otras o una de sus combinaciones.
- 40 En un caso, una composición de la invención comprende tres agentes activos, tales como un descongestionante, un antitusígeno, un expectorante, un fármaco espesante de mocos, un analgésico o un antihistamínico. Por ejemplo, en un caso uno de los agentes es un antitusígeno tal como, p. ej., codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, dextrometorfano, dextrorfano, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el otro agente es un descongestionante, tal como, p. ej., fenilefrina, pseudoefedrina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; el otro agente es un expectorante. Se reconocerá que un agente activo puede encajar en más de una categoría (p. ej., hidrocodona es un antitusígeno y analgésico opioide).
- 45 En cualquiera de los casos descritos en la presente memoria, una composición de la invención puede administrarse empleando una o más formas farmacéuticas diferentes que se describen además en la presente memoria. Por ejemplo, una composición que comprende varios agentes activos puede administrarse en forma sólida, semisólida, de microemulsión, gel, parche o líquida. Dichas formas farmacéuticas se describen además en la presente memoria. Se conocen ejemplos de dichas formas farmacéuticas, tales como formas de comprimidos descritas en las patentes de EE.UU. nº 3.048.526, nº 3.108.046, nº 4.786.505, nº 4.919.939, nº 4.950.484; formas de gel descritas en la patente de EE.UU. nº 4.904.479, nº 6.482.435, nº 6.572.871, nº 5.013.726; parches para la administración de composiciones farmacéuticas tales como los descritos en la patente de EE.UU. nº 5.741.510, nº 4.624.665, nº 4.626.539, nº 4.834.978, nº 6.469.227, nº 5.919.479, nº 6.261.595, nº 6.303.142, nº 6.341.387, nº 6.465.006, nº 6.613.350, nº 6.780.426, nº 7.094.228, nº 6.756.053; formas de cápsula descritas en la patente de los EE.UU. nº 4.800.083, nº 4.532.126, nº 4.935.243, nº 6.258.380; formas líquidas descritas en la patente de EE.UU. nº 4.625.494, nº 4.478.822, nº 5.610.184; o formas IV descritas en las patentes de EE.UU. nº 4.871.353, nº 4.925.444, nº 5.484.406; cada uno de las cuales se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.
- 50
- 55

Liberación inmediata se refiere sustancialmente a la liberación de un agente activo inmediatamente después de la administración. En un caso, la liberación inmediata da lugar a la disolución de un agente en 1-20 minutos después

de entrar en el estómago. La disolución puede ser de toda o menos de la cantidad total del agente activo. Por ejemplo, la disolución del 100% de un agente (antihistamínico o antiemético) puede ocurrir en el tiempo prescrito. Alternativamente, la disolución de menos de la totalidad del agente puede ocurrir en aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 20 minutos (p. ej., disolución de aproximadamente el 70%, aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90%, aproximadamente el 91%, aproximadamente el 92%, aproximadamente el 93%, aproximadamente el 94%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 98%, aproximadamente el 99%, aproximadamente el 99,5% o 99,9% de un agente).

En un caso, las composiciones comprenden un antiemético en una cantidad capaz de alcanzar una concentración en el suero C_{max} desde aproximadamente 0,2 ng/ml a aproximadamente 1 ng/ml en un T_{max} de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 horas después de la administración oral. En un caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la sal farmacéuticamente aceptable es HCl de prometazina. En un caso adicional, la composición es un comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. Aún en un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende un agente analgésico opioide o un agente analgésico no opioide. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, las composiciones comprenden prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una cantidad capaz de alcanzar una concentración C_{max} en el suero de aproximadamente 0,46 ng/ml en un T_{max} de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 horas después de la administración oral. En un caso, la prometazina o una sal farmacéuticamente aceptable está a una dosis (en peso en la composición) de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 15 mg. En otro caso, la sal de prometazina o farmacéuticamente aceptable es a una dosis (en peso en la composición) de aproximadamente 12,5 mg. En un caso adicional, la composición está en forma de un comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. Aún en otro caso, la prometazina o una sal farmacéuticamente aceptable es el único agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación inmediata de un comprimido de doble capa de la invención. En un caso, la prometazina es HCl de prometazina. Aún en un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende un agente analgésico opioide o un agente analgésico no opioide. En un caso adicional, el analgésico opioide es el único agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación controlada de un comprimido de doble capa, el analgésico no opioide es el único agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación controlada de un comprimido de doble capa o tanto el analgésico opioide como el analgésico no opioide son los únicos agentes farmacéuticamente activos de la composición.

En otro caso, la liberación inmediata se produce cuando hay disolución de un agente en 1-20 minutos después de la administración oral. En otro caso, los resultados de la liberación inmediata tiene lugar en la disolución sustancialmente completa en aproximadamente 1 hora después de la administración oral. En un caso, una composición de la invención es capaz de proporcionar una disolución aproximadamente al 80% de un antiemético en aproximadamente 5 minutos (p. ej., FIG. 5).

En varios casos, la liberación inmediata se produce cuando hay disolución de un agente en 1-20 minutos después de la administración. La disolución puede ocurrir en el estómago y/o intestino de un sujeto. En otro caso, la liberación inmediata produce disolución completa o casi completa en aproximadamente 1 hora después de la administración a un sujeto. En otro caso, de liberación inmediata produce disolución completa o casi completa en aproximadamente 1 hora después de la administración rectal. Cuando se emplea junto con las curvas de disolución descritas en la presente memoria, la expresión "liberación inmediata" se refiere a cuando se disuelve la totalidad o casi la cantidad total de una forma farmacéutica.

En algunos casos, la liberación inmediata es por inhalación, de manera que la disolución se produce en los pulmones de un sujeto, tal como se describe además en la presente memoria. La disolución de casi la totalidad de un agente activo incluye pero no se limita a la disolución de alrededor del 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 agente activo. Se conocen métodos para la medición de curvas de disolución (p. ej., Ejemplo 15, más adelante).

Por lo que respecta a una composición descrita, "liberación controlada" se refiere a la liberación de al menos un agente farmacéuticamente activo de una forma farmacéutica en un punto deseado específico en el tiempo después que la forma farmacéutica se ha administrado a un sujeto. En general, la liberación controlada incluye la liberación continua pero por lo demás completa. Una liberación repentina y total en el estómago en un momento deseado y previsto, o una liberación en los intestinos, tales como mediante el empleo de un recubrimiento entérico, se consideran ambos de liberación controlada. La liberación controlada puede producirse en un tiempo predeterminado o en un lugar predeterminado dentro del aparato digestivo. No quiere decir que sea un proceso pasivo, incontrolado como para al ingerir un comprimido normal. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en la patente de EE.UU. nº 3.845.770; nº 3.916.899; nº 3.536.809; nº 3.598.123; nº 4.008.719; nº 5.674.533; nº 5.059.595; nº 5.591.767; nº 5.120.548; nº 5.073.543; nº 5.639.476; nº 5.354.556; nº 5.733.556; nº 5.871.776; nº 5.902.632 y nº 5.837.284 cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Una forma farmacéutica de liberación controlada comienza su liberación y continúa esta liberación durante un período prolongado de tiempo. La liberación puede producirse comenzando casi de inmediato o puede ser continua. La liberación puede ser constante, puede aumentar o disminuir a lo largo del tiempo, puede ser pulsada,

puede ser continua o intermitente y similares. Generalmente, sin embargo, la liberación de al menos un agente farmacéuticamente activo a partir de una forma farmacéutica de liberación controlada será superior a la cantidad de tiempo de liberación del fármaco tomado como un comprimido de liberación normal, pasiva. Así, por ejemplo, mientras que la totalidad de al menos un agente farmacéuticamente activo de un comprimido de aspirina sin recubrimiento debería liberarse en, por ejemplo, cuatro horas, una forma farmacéutica de liberación controlada puede liberar una cantidad más pequeña de aspirina durante un período de seis horas, 12 horas, o incluso más tiempo. La liberación controlada según las composiciones y métodos descritos en la presente memoria significa generalmente que la liberación se produce durante un período de seis horas o más, por ejemplo 12 horas o más.

Liberación prolongada, o liberación mantenida, se refiere a la liberación de un agente, de una composición o forma farmacéutica en la que el agente se libera según un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. En un caso, la liberación controlada da lugar a la disolución de un agente en 20-720 minutos después de entrar en el estómago. En otro caso, la liberación controlada se produce cuando hay disolución de un agente en 20-720 minutos después de haber sido ingerido. En otro caso, de liberación controlada se produce cuando hay disolución de un agente en 20-720 minutos después de entrar en el intestino. En otro caso, la liberación controlada da lugar a la disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora tras la administración. En otro caso, la liberación controlada produce la disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora después de la administración oral. En otro caso, la liberación controlada produce la disolución sustancialmente completa después de al menos 1 hora después de la administración rectal. Por ejemplo, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado según una curva predeterminada. Tales velocidades de liberación pueden proporcionar concentraciones 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 farmacéuticas de liberación rápida convencionales. Dichos periodos más largos de respuesta proporcionan muchas ventajas intrínsecas que no se consiguen con las dosis de liberación inmediata. Al utilizar analgésicos para el tratamiento del dolor crónico, pueden emplearse formulaciones de liberación controlada en lugar de las formulaciones de acción corta convencionales. Cuando se emplean a propósito de las curvas de disolución expuestas en la presente memoria, la expresión "liberación controlada" se refiere a cuando toda o casi toda la cantidad de una forma farmacéutica, preparada según los métodos y composiciones descritos en la presente memoria, libera un agente activo durante un período superior a 1 hora.

En un caso, liberación controlada se refiere a la liberación retardada de un agente, de una composición o forma farmacéutica en la que el agente se libera según una curva deseada en la que la liberación se produce después de un período.

Cuando están presentes en una forma farmacéutica oral de liberación controlada, las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse en una cantidad de dosis diaria sustancialmente menor que las formas de liberación inmediata. A cantidades de dosis diarias comparables, las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación controlada pueden proporcionar mayor alivio del dolor que las formas de liberación inmediata.

Comprimido de doble capa

En la presente memoria se describen comprimidos con varias capas, tales como comprimidos de doble capa. En un caso, el comprimido de doble capa comprende: (a) una capa de liberación inmediata; y (b) una capa de liberación controlada. En varios casos, la capa de liberación inmediata o la capa liberada controlada comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos. En un caso, un comprimido de doble capa de la invención tiene una dureza de alrededor de 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5 o 15 kilopondios (kp). En un caso, el comprimido de doble capa tiene una dureza de aproximadamente 9,5 kp. En un caso adicional, un comprimido de doble capa de la invención tiene un espesor de aproximadamente 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 mm. Se comprenderá que en cuanto a las mediciones en kilopondios y de espesor, los incrementos de 0,1 puntos decimales están dentro del alcance de la invención. Un ejemplo no restrictivo de un comprimido de doble capa de la invención se representa en la FIG. 2. En varios casos, el comprimido puede ser rectangular, tubular, oblongo (p. ej., FIG. 2), circular, oval o en forma de cápsula.

En varios casos, un comprimido de doble capa de la invención proporciona una cantidad eficaz de uno o más agentes farmacéuticamente activos durante aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas después de la administración oral, aproximadamente 12 horas después de la administración oral, aproximadamente 24 horas después de la administración oral o 48 horas después de administración. En varios casos, se proporcionan uno o más agentes farmacéuticamente activos en intervalos de dosificación de 4 a 6 horas, 12 horas, 24 horas o 48 horas. Por lo tanto, un comprimido de doble capa de la invención es capaz de proporcionar cualquiera de uno o más agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria en los anteriores intervalos de dosificación.

En un caso, una composición comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y aproximadamente 70 a aproximadamente 80% de la prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se disuelve en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En un caso, la prometazina es HCl de prometazina.

En un caso, una composición comprende hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y aproximadamente 30 a aproximadamente 60% de la hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

se disuelve en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral.

5 En un caso, la sal de hidrocodona es bitartrato de hidrocodona. En un caso, una composición comprende acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y 50% a aproximadamente 70% del acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se disuelve en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral.

10 En un caso, la composición comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos 90% de los agentes farmacéuticamente activos en la composición se disuelven en el estómago de un sujeto después de aproximadamente 45 minutos después de la administración oral. En un caso, la composición es un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

15 En un caso, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptable como único agente farmacéuticamente activo. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende hidrocodona o una sal farmacéuticamente aceptable y acetaminofeno o una sal farmacéuticamente aceptable como los únicos ingredientes farmacéuticos.

20 Aún en otro caso, la capa de liberación controlada comprende un analgésico opioide o un analgésico no opioide como único agente farmacéuticamente activo. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende un analgésico opioide y un analgésico no opioide como los únicos agentes farmacéuticamente activos. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende un antiemético o un estimulante como único agente farmacéuticamente activo. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende un antiemético y un estimulante como los únicos agentes farmacéuticamente activos.

Capa de liberación inmediata

25 En un caso, la capa de liberación inmediata es capaz de liberar aproximadamente 70 a aproximadamente 80% de uno o más agentes farmacéuticamente activos contenidos en la misma en el estómago de un sujeto en aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En un caso, la capa de liberación inmediata es capaz de liberar aproximadamente 90 a aproximadamente 100% de uno o más agentes farmacéuticamente activos contenidos en la misma en el estómago de un sujeto en aproximadamente 40 minutos.

30 En un caso, uno o más agentes farmacéuticamente activos en la capa de liberación inmediata es un antiemético. En un caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, el agente antiemético es HCl de prometazina.

En un caso, una capa de liberación inmediata comprende dos o más agentes, incluyendo un antiemético y un estimulante.

35 En algún caso, la capa de liberación inmediata comprende uno o más excipientes, incluidos pero no limitados a celulosa microcristalina silicificada (p. ej., HD90), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio. En un caso, el peso de capa total de la capa de liberación inmediata es de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, o aproximadamente 300 mg.

40 En un caso, la capa de liberación inmediata comprende de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg de celulosa microcristalina silicificada, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg de croscarmelosa sódica, estearato de magnesio de aproximadamente 0,5 mg a 2 mg. Aún en un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg de prometazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la sal farmacéuticamente aceptable es HCl de prometazina.

45 En un caso, la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 12,5 mg de HCl de prometazina, aproximadamente 121,5 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1 mg de estearato de magnesio.

50 En un caso, una composición que comprende una cantidad eficaz de cada uno de bitartrato de hidrocodona, acetaminofeno y HCl de prometazina es capaz de disolverse en el estómago de un sujeto de modo que una concentración plasmática eficaz de cada ingrediente farmacéuticamente activo está presente en un sujeto desde aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 minutos.

Capa de liberación controlada

55 En un caso, la capa de liberación controlada es capaz de liberar aproximadamente 30 a aproximadamente 40% de uno o más agentes farmacéuticamente activos contenidos en la misma en el estómago de un sujeto en

aproximadamente 5 a aproximadamente 10 minutos después de la administración oral. En otro caso, la capa de liberación controlada es capaz de liberar aproximadamente un 90% de los agentes de uno o más agentes farmacéuticamente activos que se liberan en aproximadamente 40 minutos después de la administración oral.

5 En algún caso, la capa de liberación controlada comprende uno o más excipientes, incluidos pero no limitados a la celulosa microcristalina silicificada (p. ej., HD90), croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol), estearato de magnesio. En un caso, el peso de capa total de la capa de liberación controlada es de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg, tal como aproximadamente 110 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 130 mg, aproximadamente 140 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 160 mg, aproximadamente 170 mg, aproximadamente 180 mg, aproximadamente 190 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 210 mg, aproximadamente 220 mg, 10 aproximadamente 230 mg, aproximadamente 240 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 260 mg, aproximadamente 270 mg, aproximadamente 280 mg, aproximadamente 290 mg, o aproximadamente 300 mg.

15 En un caso, una capa de liberación controlada comprende de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 250 mg de celulosa microcristalina silicificada, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg de hidroximetilpropil celulosa, de 0,5 mg a 5 mg de estearato de magnesio y de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 mg de ácido esteárico.

20 En un caso, la capa de liberación controlada comprende aproximadamente 152 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 20 mg de hidroximetilpropil celulosa, aproximadamente 2,75 mg de estearato de magnesio, aproximadamente 2,75 mg de ácido esteárico, aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y aproximadamente 325 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Aún en un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende de 25 aproximadamente 5 mg a aproximadamente 12,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la capa de liberación controlada comprende de aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, el analgésico opioide es oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal farmacéuticamente aceptable es HCl de oxicodona. En otro caso, la sal farmacéuticamente aceptable para la hidrocodona es bitartrato de hidrocodona.

Aún en un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende, además, desde aproximadamente 290 mg a aproximadamente 360 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la capa de liberación controlada comprende aproximadamente 325 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En un caso, la capa de liberación inmediata comprende HCl de prometazina y la capa de liberación controlada comprende bitartrato de hidrocodona. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende además un analgésico no opioide (p. ej., acetaminofeno).

35 En un caso, uno o más agentes farmacéuticamente activos de la capa de liberación controlada es un analgésico opioide. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona u oxicodona; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la capa de liberación inmediata tiene aproximadamente 150 mg de peso total y la capa de liberación controlada tiene aproximadamente 550 mg de peso total.

40 Además, en un caso, la capa de liberación controlada comprende aproximadamente 325 mg de acetaminofeno, aproximadamente 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona, aproximadamente 152 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 20 mg de hidroximetilpropil celulosa (HPMC), aproximadamente 2,75 mg de estearato de magnesio, y aproximadamente 2,75 mg de ácido esteárico; y la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 12,5 mg de HCl de prometazina, aproximadamente 121 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1 mg de estearato de magnesio.

45 En varios casos, un comprimido de doble capa de la invención puede comprender las combinaciones de agentes farmacéuticamente activos en la Tabla 1, en donde la capa de liberación controlada comprende uno o más agentes analgésicos opioides, agentes de triptán, agentes no analgésicos, barbitúricos o estimulantes, y la capa de liberación inmediata comprende uno o más estimulantes.

50 En un caso, un estimulante está presente en la capa de liberación inmediata, la capa de liberación controlada o ambas capas; la capa de liberación inmediata comprende uno o más antieméticos o antihistamínicos; y la capa de liberación controlada comprende una o más analgésicos no opioides. Además, cualquiera de las capas del comprimido de doble capa puede comprender uno o más agentes contra la toxicomanía descritos en la presente memoria.

55 En un caso, un comprimido de doble capa de la invención comprende una capa de liberación controlada que comprende uno o más agentes analgésicos como los únicos agentes farmacéuticamente activos en la capa de liberación controlada. En otro caso, un comprimido de doble capa de la invención comprende una capa de liberación inmediata que comprende un agente antiemético como único agente farmacéuticamente activo en la capa de liberación inmediata.

En otro caso, la capa de liberación controlada comprende, además, uno o más de los siguientes componentes: celulosa microcristalina silicificada, hidroximetilpropil celulosa, estearato de magnesio y ácido esteárico. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende, además, uno o más de los siguientes componentes: celulosa

microcristalina silicificada, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio. En otro caso el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 9,5 kilopondios y un espesor de aproximadamente 6,9 a aproximadamente 7,0 mm. En otro caso la sal de hidrocodona es bitartrato de hidrocodona. En otro caso la sal de prometazina es HCl de prometazina. En otro caso, la capa de liberación controlada es una capa interna y en donde la capa de liberación inmediata es una capa externa.

En un caso, el analgésico opioide es oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y uno o más antieméticos es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar o impedir el dolor durante un período de aproximadamente 12 horas inmediatamente después de la administración a un sujeto. En otro caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende la prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y en donde la capa de liberación controlada comprende la oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso aproximadamente el 70% de la prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es capaz de disolverse en una solución líquida en aproximadamente 5 minutos después del contacto con la solución, y en donde aproximadamente el 30% de la oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es capaz de disolverse en una solución líquida en unos 10 minutos después del contacto con la solución. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende además un agente antiemético.

En un caso, la cantidad eficaz de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es una cantidad eficaz para tratar o impedir el dolor durante un período de aproximadamente 12 horas inmediatamente después de la administración a un sujeto. En otro caso, la capa de liberación controlada comprende aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 360 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 152 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 20 mg de hidroximetilpropil celulosa, aproximadamente 2,7 mg de estearato de magnesio y aproximadamente 2,7 mg de ácido esteárico; y la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 121,5 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1 mg de estearato de magnesio.

En otro caso la composición comprende además una cantidad eficaz de naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otro caso la composición está en forma de un comprimido de doble capa. En otro caso, la cantidad eficaz de morfina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es una cantidad eficaz para tratar o impedir el dolor durante un período de aproximadamente 12 horas inmediatamente después de la administración a un sujeto.

En un caso, la capa de liberación controlada comprende de aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y aproximadamente 360 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y además en donde la capa de liberación inmediata comprende aproximadamente 12 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un caso, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar o impedir el dolor durante un período de aproximadamente 12 horas inmediatamente después de la administración a un sujeto.

En un caso, la cantidad eficaz de la sal de oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables es una cantidad eficaz para tratar o impedir el dolor durante un período de aproximadamente 12 horas inmediatamente después de la administración a un sujeto.

Formulaciones combinadas

Varios casos descritos en la presente memoria van dirigidos a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de entre un analgésico y un agente activo que sirve para reducir un efecto secundario relacionado con uno o más analgésicos opioides, o uno o más analgésicos no opioides. En la Tabla 1 se proporcionan varios casos para composiciones de la invención.

Dichos agentes activos adicionales incluyen antieméticos y antihistamínicos. En algunos casos, los analgésicos son analgésicos opioides o no opioides (p. ej., hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En otro caso, el agente activo que reduce los efectos secundarios de dichos analgésicos es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un caso, una composición descrita en la presente memoria permite dosis mayores de dichos analgésicos en la composición, reduciendo los efectos secundarios relacionados con un analgésico opioide o no opioide. Por ejemplo, en un sujeto que si no no podría tolerar una dosis determinada de un analgésico opioide, se cree que una composición de la invención que comprende una cantidad eficaz de entre un analgésico opioide, un analgésico no opioide y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, reducirá los efectos secundarios (p. ej., náuseas o vómitos) relacionados con un analgésico opioide, lo que permite el aumento de las dosis a administrar. Además, la administración puede ser mediante una única composición.

En varios casos, el agente analgésico de la composición es un agente analgésico opioide tal como hidrocodona, oxicodona, acetildihidrocodeinona, diamorfina, codeína, petidina, alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, fentanilo, hidromorfona, acetato de levometadilo, levorfanol, meperidina, metadona, sulfato de morfina, nalbufina, oximorfona, pentazocina, propoxifeno, remifentanilo, sufentanilo, tramadol, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, el agente analgésico opioide es hidrocodona, oxicodona, propoxifeno, o fentanilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una forma farmacéutica comprende un analgésico opioide y uno o más antieméticos. En otro caso, una forma farmacéutica comprende hidrocodona u oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más antieméticos, que se describen en la presente memoria.

En algunos casos, una composición de la invención comprende un agente agente antagonista o un agente disuasorio de toxicomanía tal como nalmefeno, naloxona, niacina, naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición puede comprender además un antitusígeno tal como codeína o dextrometorfano, dextrorfano o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como se indicó anteriormente, un agente farmacéuticamente activo puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cada agente descrito en la presente memoria puede utilizarse en una composición de la invención en forma de su base libre o su sal, profármaco y complejo, farmacéuticamente aceptable. En varios casos de la invención, con respecto a un agente farmacéuticamente activo en una composición, una sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales metálicas, tales como sales de sodio, sales de potasio y sales de litio; de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio, sales de magnesio y similares; sales de aminas orgánicas, tales como sales de trietilamina, sales de piridina, sales de picolina, sales de etanolamina, sales de trietanolamina, sales de dicitlohexilamina, sales de N,N'-dibenciletilendiamina, y similares; sales de ácidos inorgánicos, tales como sales de hidrocloreto, sales de hidrobromuro, sales de sulfato, sales de fosfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como sales de formiato, sales de acetato, sales de trifluoroacetato, sales de maleato, sales de tartrato y similares; sales de sulfonato tales como sales de metansulfonato, sales de bencensulfonato, sales de p-toluensulfonato y similares; y sales de aminoácidos, tales como sales de arginato, sales de asparginato, sales de glutamato y similares.

Además, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen bitartrato, hidrato de bitartrato, hidrocloreto, p-toluensulfonato, fosfato, sulfato, trifluoroacetato, bitartrato hemipentahidratado, pentafluoropropionato, hidrobromuro, oleato, fosfato dibásico, fosfato monobásico, acetato trihidratado, bis(heptafluorobutirato), bis(pentafluoropropionato), bis(carboxilato de piridina), bis(trifluoroacetato), hidrocloreto y sulfato pentahidratado. 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). Otras sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, p. ej., sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbena-2,2-disulfonato), bencensulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, butirato, edetato de calcio, canforsulfonato, camsilato, carbonato, citrato, clavulato, dihidrocloreto, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreto, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal amónica de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietioduro y valerato. Un hidrato es otro ejemplo de una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunos casos, una composición descrita en la presente memoria comprende una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide y un agente analgésico no opioide, donde el agente analgésico opioide/agente analgésico no opioide es codeína/acetaminofeno, codeína/aspirina, codeína/naproxeno, codeína/ibuprofeno, hidrocodona/acetaminofeno, hidrocodona/ibuprofeno, hidrocodona/naproxeno, hidrocodona/aspirina, oxicodona/acetaminofeno, oxicodona/aspirina, oxicodona/naproxeno, oxicodona/ibuprofeno, propoxifeno/aspirina, propoxifeno/ibuprofeno, propoxifeno/acetaminofeno o propoxifeno/naproxeno, en donde el agente analgésico opioide o el agente analgésico no opioide está opcionalmente en forma de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal de hidrocodona es bitartrato de hidrocodona, la sal de oxicodona es HCl de oxicodona, y la sal de naproxeno es naproxeno Na o Mg.

En algunos casos las composiciones descritas en la presente memoria pueden comprender además uno o más de entre un agente antagonista opioide, un agente disuasorio de toxicomanía, un agente barbitúrico, un agente estimulante o un agente antiemético.

Por lo tanto, en algunos casos, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide (tal como hidrocodona u oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un agente analgésico no opioide (tal como acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un agente activo

útil para reducir o eliminar los efectos secundarios, tales como un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) o un antiemético, tal como se describe en la presente memoria. En un caso la composición está en forma de un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide y un agente activo útil para reducir o eliminar efectos secundarios. En un caso adicional una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide y un agente activo útil para reducir o eliminar los efectos secundarios relacionados con la administración de un agente analgésico opioide o de un agente analgésico no opioide. En algunos casos, una composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antagonista opioide o de un agente disuasorio de toxicomanía. En un caso específico, la composición comprende hidrocodona u oxicodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o naproxeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos de agentes analgésicos no opioides útiles en las composiciones de la invención incluyen pero no están limitados a acetaminofeno; un fármaco no esteroideo antiinflamatorio (NSAID), tal como un salicilato (incluidos, por ejemplo, amoxiciprina, benorilato, salicilato de colina y magnesio, diflunisal, faislamina, salicilato de metilo, salicilato de magnesio), un ácido arilalcanoico (incluidos, por ejemplo, diclofenaco, aceclofenaco, acemetazina, bromfenaco, etodolaco, indometacina, nabumetona, sulindac, tolmetina), un profeno (incluidos, por ejemplo, ibuprofeno, carprofeno, fenbuprofeno, flubiprofeno, ketoprofeno, ketorolaco, loxoprofeno, naproxeno, suprofeno), un ácido fenámico (incluido, por ejemplo ácido mefenámico, ácido meclofenámico), un oxicam (incluido, por ejemplo, piroxicam, lomoxicam, meloxicam, tenoxicam), un derivado de pirazolidina (incluidos, por ejemplo, fenilbutazona, azapropazona, metamizol, oxifenbutazona, sulfpirazona) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; un inhibidor de la Cox-2 (tales como valdecoxib, celecoxib, rofecoxib o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un analgésico local (tal como lidocaína, mexiletina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un antidepresivo (tal como la amitriptilina, carbamazepina, gabapentina, pregabalina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dosulepina, doxepina, imipramina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, opipramol, protriptilina, trimipramina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un analgésico atípico (tal como orfenadrina, ciclobenzaprina, escopolamina, atropina, gabapentina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un agente psicótropo (tal como tetrahydrocannabinol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un antagonista del receptor NMDA (p. ej., ketamina, amantadina, dextrometorfano, dextrorfanol, ibogaína, fenciclidina, riluzol, tiletamina, memantina, dizocilpina, patiganel, remacimida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), un agonista α_2 -adrenorreceptor (tal como clonidina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un fármaco sintético que tiene propiedades narcóticas, tal como tramadol. En un caso, el agente analgésico no opioide es acetaminofeno, Naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El agente útil para impedir o aliviar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico opioide o un analgésico no opioide, un tripano, barbitúrico o narcótico de morfina, incluye, por ejemplo, un antihistamínico, incluido un agonista y un antagonista de histamina que se clasifica según el subtipo de receptor.

Dichos antihistamínicos incluyen agonistas H1 y antagonistas H1. Los agonistas H1 o agonistas parciales incluyen 2-(m-fluorofenil)-histamina, y los antagonistas H1 incluyen clorfeniramina, escopolamina, mepiramina, terfenadina, astemizol y triprolidina. Antagonistas adicionales (que pueden clasificarse además por sus estructuras químicas) incluyen las carbinoxamina etanolaminas, dimenhidrinato, difenhidramina y doxilamina; las pirlamina etilamindiaminas y tripelenamina; los derivados de piperazina didroxizina, ciclizina, fexofenadina y meclizina; las alquilaminas bromfeniramina y clorfeniramina; y diversos antagonistas ciproheptadina, loratadina, cetirizina. Los agonistas H2 incluyen dimaprit, impromidina y amtamina; y antagonistas H2 (útiles en el tratamiento de la secreción de ácido gástrico) incluyen cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina; agonistas de H3 incluyen R-alfa-metilhistamina, imetit e imepip y los antagonistas H3 incluyen tioperamida, yodofenpropit y clobenpropit; y los agonistas H4 incluyen clobenpropit, imetit y clozapina y los antagonistas H4 incluyen tioperamida.

El agente útil para impedir o suprimir un efecto secundario también puede incluir un bloqueador de H1, tal como azelastina, bromfeniramina, buclizina, carbinoxamina, cetirizina, clorfeniramina, clemastina, ciclizina, ciproheptadina, desloratidina, dimenhidrinato, difenhidramina, emedastina, fexofenadina, hidroxizina, ketotifeno, levocabastina, loratadina, meclizina, olopatadina, fenindamina, y promoatazina.

En varios casos las composiciones comprenden dos, tres, cuatro, cinco, seis o más agentes activos. En un caso al menos uno de los agentes activos es un antiemético o antihistamínico. En otro caso, una composición no comprende prometazina o una sal farmacéuticamente aceptable. Como se indica en la presente memoria, una composición puede comprender agentes farmacéuticamente activos en las combinaciones proporcionadas en la Tabla 1.

Como se ha indicado anteriormente, las composiciones pueden comprender un agente antiemético incluidos, por ejemplo, aprepitant, dronabinol, perfenazina, palonosetrón, trimetiobenzamida, metoclopramida, domperidona, proclorperazina, prometazina, clorpromazina, trimetobenzamida, ondansetrón, granisetrón, hidroxicina, monoetanolamina acetil-leucina, alizaprida, azasetrón, benzoquinamida, bietanautina, bromoprida, buclizina, cleboprida, ciclizina, dimenhidrinato, difenidol, dolasetrón, meclizina, metalatal, metopimazina, nabilona, oxiperndilo, pipamazina, escopolamina, sulpirida, tetrahydrocannabinol, tietilperazina, tioproperazina, tropisetron, droperidol,

haloperidol, proclorperazina, metoclopramida, difenhidramina, cannabis, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, emetrol, propofol y una sal farmacéuticamente aceptable o una de sus mezclas.

En otro caso, la composición puede comprender un agente antitusígeno incluido, por ejemplo, dextrometorfano, dextrorfanol, noscapina, etilmorfina, codeína, alcanfor, mentol, la teobromina, la guaifenesina o similares.

- 5 En varios casos descritos, en la presente memoria una composición comprende al menos dos analgésicos; y uno o más agentes adicionales farmacéuticamente activos descritos en la Tabla 1. En un caso, la composición comprende además un antihistamínico o un antiemético.

10 En algunos casos, una composición comprende un agente estimulante. Los agentes estimulantes útiles en los métodos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a, aminofilina, cafeína, difilina, oxitrifilina, teofilina, anfetamina, benzofetamina, dextroanfetamina, dietilpropión, mazindol, metanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato, pemolina, sibutramina, modafinilo, atomoxetina, fendimetrizina, fenteramina, adrafinilo, fenilpropranolamina, pseudoefedrina, sinefrina, anfetaminilo, furfenorex o una de sus combinaciones. En algunos casos, las composiciones comprenden un agente estimulante que proporciona un efecto antisedante.

15 Un agente estimulante puede ser una anfetamina, ejemplos de los cuales incluyen, pero no se limitan a metanfetamina, levoanfetamina, dextroanfetamina, 3,5-metiloxianfetamina, 2,5-dimetoxi-4-metiltoanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-etiltioanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-(i)-propiltioanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-feniltioanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-(n)-propiltioanfetamina, Brolanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina, 2,5-dimetoxi-4-metil-anfetamina, 2,5-dimetoxi-4-butil-anfetamina, 3,4-dimetil-2,5-dimetoxianfetamina, 2-feniletilamina, propil-anfetamina, metilfenidato, lis-dexanfetamina, etil-anfetamina, MDMA (3,4-metilendioxi-N-metil-anfetamina), MDEA (3,4-metilendioxi-N-etil-anfetamina), PMA (p-metoxianfetamina), DMA (2-(2,4-dimetoxi-fenil)-1-metil-etilamina), benzofetamina, 4-FMP (para-fluoroanfetamina) o 4-MTA (4-metiltoanfetamina) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En un caso, se describe una composición que comprende una cantidad eficaz de un opioide (tal como hidrocodona, propoxifeno, fentanilo u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un estimulante (tal como modafinilo o cafeína, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos, una composición comprende además un antiemético. En un caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Aún en otro caso, la composición comprende además un agente no analgésico descrito en la presente memoria. En un caso, el analgésico no opioide es acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o naproxeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En una composición adicional está en forma de un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, en donde la capa de liberación inmediata comprende y/o la capa de liberación crónica comprende un agente estimulante. En un caso, la capa de liberación controlada comprende un agente opioide. Aún en un caso adicional, la capa de liberación controlada comprende además una cantidad eficaz de un segundo o mismo agente estimulante en comparación con la capa de liberación inmediata. Aún en otro caso, la capa de liberación inmediata y/o la capa de liberación controlada comprende además un agente antiemético. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de uno o más entre un agente opioide, un agente estimulante y un agente antiemético. En otro caso adicional de una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de uno o más entre un agente opioide, un agente estimulante, y un agente antiemético. En algunos casos, la composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antagonista opioide o un agente disuasorio de toxicomanía.

40 En un caso específico se proporciona una composición que comprende hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, modafinilo o cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 En algunos casos las composiciones comprenden un agente barbitúrico activo. Agentes barbitúricos útiles en los métodos y composiciones incluyen, pero no se limitan a, Alobarbital, Alfenal, Amobarbital, Aprobarbital, Barbexaclona, Barbital, Brallobarbital, Butabarbital, Butalbital, Butobarbital, Butalional, Crotilbarbital, Ciclobarbital, Ciclopal, Etalobarbital, Febarbamato, Heptabarbital, Hexetal, Hexobarbital, Mefobarbital, Metarbital, Metohexital, Metilfenobarbital, Narcobarbital, Nealbarbital, Pentobarbital, Primidona, Probarbital, Propalional, Proxibarbal, Proxibarbital, Reposal, Secbutabarbital, Secobarbital, Sigmodal, Talbutal, Tialbarbital, Tiamilal, Tiobarbital, Tiobutabarbital, Tiopental, Valofane, Vinbarbital, Vinilbital, ácido 1,3-dimetoximetil 5,5-difenil-barbitúrico (DMMDPB), ácido 1-monometoximetil 5,5-difenilbarbitúrico (MMMDPB), un ácido difenil-barbitúrico (DPB) y sus precursores, derivados y análogos o una de sus combinaciones y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 En otro caso, se describe una composición que comprende una cantidad eficaz de un agente opioide (tal como hidrocodona, propoxifeno, fentanilo u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente no opioide (tal como acetaminofeno o naproxeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente barbitúrico (tal como butalbital, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y, opcionalmente, un antiemético (tal como prometazina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables).

60 En un caso adicional una composición está en forma de un comprimido de doble capa, en el que la composición comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico y un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata

comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico y un agente antiemético. En otro caso adicional de una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente barbitúrico, un agente analgésico no opioide, y un agente antiemético. En algunos casos, una composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antagonista opioide o un agente disuasorio de toxicomanía. En un caso específico de una composición comprende hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un agente opioide (tal como hidrocodona, propoxifeno, el fentanilo u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente estimulante (tal como modafinilo o cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); y opcionalmente un agente no opioide (tales como acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos la composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables).

En un caso, dicha composición está en forma de un comprimido de doble capa, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de un agente opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante y opcionalmente un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante y un agente antiemético. En otro caso adicional de una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de uno o más de entre un agente opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante y un agente antiemético. En algunos casos, una composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antagonista opioide o disuasorio de toxicomanía. En un caso específico una composición comprende hidrocodona, propoxifeno u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; butalbital, naproxeno, cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente opioide (hidrocodona u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); y un agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos, una composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En un caso adicional, la composición está en forma de un comprimido de doble capa, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico, y, opcionalmente, un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de cada uno de uno o más de entre un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico o un agente antiemético. En otro caso, además, una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de cada uno de uno o más de entre un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico o un agente antiemético. En algunos casos, la composición comprende además una cantidad eficaz de un agente antagonista opioide o agente disuasorio de toxicomanía. En un caso específico de una composición comprende butalbital, hidrocodona u oxycodona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente no opioide (tal como acetaminofeno, naproxeno o ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente barbitúricos (tal como butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); y un antiemético (tal como la prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En un caso, la composición comprende aproximadamente 50 mg de butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 325 mg de N-acetil-p-aminofenol o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal de prometazina es HCl de prometazina.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un agente no opioide (tal como acetaminofeno, naproxeno o ibuprofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); un agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables); y un agente estimulante (tal como modafinilo o cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos la composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En un caso adicional una cantidad eficaz de una composición está en forma de un comprimido de doble capa, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de entre un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante y opcionalmente un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de uno o más de un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante o un agente antiemético. En otro caso adicional una capa de liberación controlada comprende uno o más de un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente estimulante o un agente antiemético. En un caso específico de una composición comprende butalbital, naproxeno, cafeína, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un agente estimulante (tal como modafinilo o cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos la composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En otro caso, una composición está en forma de un comprimido de doble capa, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de un agente de barbitúrico, un agente estimulante y opcionalmente un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de cada uno o más de un agente barbitúrico, un agente estimulante o un agente antiemético. En otro caso, además, una capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de cada uno de uno o más de un agente barbitúrico, agente estimulante o un agente antiemético. En un caso específico una composición comprende butalbital o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro caso, una composición comprende una cantidad eficaz de un agente no opioide (tal como ibuprofeno o naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y un agente estimulante (tal como modafinilo o cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En algunos casos la composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). En un caso, la composición está en forma de un comprimido de doble capa, en donde la composición comprende una cantidad eficaz de un agente no opioide, un agente estimulante y opcionalmente un agente antiemético. En un caso, el comprimido de doble capa comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de cada uno o más de un agente no opioide, un agente estimulante o un agente antiemético. En otro caso adicional, la capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de cada uno o más de un agente no opioide, un agente estimulante o un agente antiemético. En un caso específico una composición comprende naproxeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y cafeína o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y opcionalmente prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las presentes composiciones pueden comprender uno o más bloqueadores beta, agonistas del receptor de serotonina, vasoconstrictores, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, triptanes, cornezuelo del centeno o antagonistas del receptor de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP).

Ejemplos de bloqueadores beta no restrictivos son acebutolol, arotinolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, butoxamina, carvedilol, carteolol, esmolol, carteolol, carvedilol, labetalol, levobunolol, mepindolol, metoprolol, nebivolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, propranolol, pindolol, sotalol y timolol. En un caso, el bloqueador beta es propranolol.

Los ejemplos no limitativos de agonistas receptores de serotonina son buspirona, mescalina, psilocibina, cisaprida, triptanes o dietilamida del ácido lisérgico. Ejemplos de vasoconstrictores no limitativos son mucato de isometepteno, anfetaminas, antihistamínicos, cocaína, cafeína, seudoefedrina, ergina, metilfenidato, psilocibina, o estimulantes tales como ampaquinas (p. ej., medicamentos eficaces para receptores AMPA glutagatérgico y derivados de benzoilpiperidina). Los ejemplos no restrictivos de anfetaminas y antihistamínicos se describen anteriormente en la presente memoria.

Ejemplos no restrictivos de agentes antiplaquetarios son ácido acetilsalicílico, clopidogrel, ticlopidina, cilostazol, abciximab, eptifibatida, tirofiban defibrotida y dipiridamol.

Ejemplos no restrictivos de anticonvulsivos son el topiramato, divaprex, fenobarbital, metilfenobarbital, metarbital, barbexaclona, estiripentol, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, midazolam, lorazepam, nitrazepam, temazepam, nimetazepam, bromuro potásico, felbamato, carbamazepina, oxcarbazepina, vigabatrina, progabida, tiagabina, gabapentina, progabalina, etotoína, fenitoína, mefenitoína, fosfenitoína, parametadona, trimetadona, etadona, benclamida, primidona, brivaracetam, levetiracetam, seletacetam, etsuximida, fesuximida, mesuximida, acetazolamida, sultiame, metazolamida, zonisamida, lamotrigina, feneturida, fenacemida, valpromida, valnoctamida y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos no restrictivos de antagonistas receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) son MK-0974, CGRP8-37, BIBN 4096 BS, quinina, nitrobenzamida, 4-oxobutanamides, derivados de ciclopropano y benzimidazolil piperidinas.

Ejemplos no restrictivos de triptanes son naratriptán, almotriptán, sumatriptán, zolmitriptán, eletriptán, frovatriptán o rizatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos casos, se proporciona una forma farmacéutica oral (p. ej., comprimido de doble capa) que comprende uno o más triptanes y uno o más antieméticos. En un caso, el triptán es sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso adicional, la composición es un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación controlada y una capa de liberación inmediata, en el que la capa de liberación controlada comprende una cantidad eficaz de sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y la capa de liberación inmediata comprende una cantidad eficaz de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal de sumatriptán es succinato de sumatriptán.

Ejemplos no restrictivos de cornezuelo del centeno son ergotamina, metisergida, zonisamida y una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, las composiciones comprenden: sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una dosis de aproximadamente 12,5 mg a aproximadamente 50 mg.

En varios casos, las composiciones de la invención se administran en una sola forma farmacéutica que comprende agentes activos como se describe en la Tabla 1 y uno o más bloqueadores beta, agonistas receptores de serotonina, vasoconstrictores, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, triptanes, alcaloides del cornezuelo de centeno, y antagonistas receptores del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

En algunos casos, una sola forma farmacéutica es un comprimido de varias capas que comprende uno o más agentes farmacéuticamente activos que incluye uno o más bloqueadores beta, agonistas de receptores de serotonina, vasoconstrictores, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, triptanes, alcaloides del cornezuelo de centeno o antagonistas receptores del péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP). En un caso, un comprimido de múltiples capas comprende al menos una capa de liberación inmediata y al menos una capa de liberación controlada. Las composiciones de la invención pueden administrarse empleando otras formas farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Aún en otros casos, las composiciones que comprenden uno o más agentes activos descritos en la presente memoria (p. ej., Tabla 1) de la invención se administran antes, simultáneamente o después de la administración de uno o más bloqueadores beta, agonistas de receptores de serotonina, vasoconstrictores, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, triptanes, alcaloides del cornezuelo de centeno o antagonistas de receptores de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). En algunos casos, los métodos actuales para tratar o impedir el dolor comprenden además administrar una cantidad eficaz de uno o más bloqueadores beta, agonistas del receptor de serotonina, vasoconstrictores, agentes antiplaquetarios, anticonvulsivos, triptanes, cornezuelo del centeno o antagonistas de los receptores CGRP.

Dosis

En varios casos las composiciones descritas en la presente memoria comprenden varios agentes activos a la misma o diferentes dosis. En algunos casos, los componentes analgésicos pueden variar en dosis como además se describe en la presente memoria, y la dosis de antihistamínico o antiemético puede ajustarse según los analgésicos específicos empleados.

Por ejemplo, en varios casos se proporcionan composiciones que comprenden un agente analgésico opioide que está presente en de aproximadamente una dosis de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg, incluidas pero no limitadas 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 mg, 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, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 30,5 mg, 31 mg, 31,5 mg, 32 mg, 32,5 mg, 33 mg, 33,5 mg, 34 mg, 34,5 mg, 35 mg, 35,5 mg, 36 mg, 36,5 mg, 37 mg, 37,5 mg, 38 mg, 38,5 mg, 39 mg, 39,5 mg, 40 mg, 40,5 mg, 41 mg, 41,5 mg, 42 mg, 42,5 mg, 43 mg, 43,5 mg, 44 mg, 44,5 mg, 45 mg, 45,5 mg, 46 mg, 46,5 mg, 47 mg, 47,5 mg, 48 mg, 48,5 mg, 49 mg, 49,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg o 100 mg. En un caso, el agente analgésico opioide es hidrocodona u oxycodona o una de sus sales. En otro caso, el agente analgésico opioide está presente en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

En otro caso se proporciona una composición que comprende un analgésico no opioide que está presente en una dosis de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidas pero no limitadas a, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg,

730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1000 mg. En un caso, el agente analgésico no opioide está presente en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

En otro caso, las composiciones comprenden un agente antiemético o antihistamínico (p. ej., prometazina) presente en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluidas pero no limitadas 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. En un caso, el agente antiemético o antihistamínico está presente en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

En un caso, las composiciones de la invención comprenden un agente analgésico opioide (tal como hidrocodona), una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona o bis (metilcarbamato) (siendo cada uno de los anteriores un agente o derivado de hidrocodona); acetaminofeno; y prometazina o una de sus sales. Además, el agente analgésico opioide está presente en un intervalo de dosis desde aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg, incluidas pero no limitadas a 1 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 mg, 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, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 30,5 mg, 31 mg, 31,5 mg, 32 mg, 32,5 mg, 33 mg, 33,5 mg, 36 mg, 36,5 mg, 37 mg, 37,5 mg, 38 mg, 38,5 mg, 39 mg, 39,5 mg, 40 mg, 40,5 mg, 41 mg, 41,5 mg, 42 mg, 42,5 mg, 43 mg, 43,5 mg, 44 mg, 44,5 mg, 45 mg, 45,5 mg, 46 mg, 46,5 mg, 47 mg, 47,5 mg, 48 mg, 48,5 mg, 49 mg, 49,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg o 100 mg.

Además, en varios casos, las composiciones de la invención comprenden acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en la composición en un intervalo de dosis de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidas pero no limitadas a, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1000 mg. Además, la prometazina o una de sus sales está presente en la composición en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, incluidas pero no limitadas 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg,

49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. En un caso, hidrocodona o una de sus sales, acetaminofeno o una de sus sales y prometazina o una de sus sales están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales y la capa de liberación controlada comprende hidrocodona o una de sus sales y acetaminofeno o una de sus sales.

En varios casos, las composiciones de la invención comprenden un agente analgésico opioide (tal como hidrocodona u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde la composición comprende los respectivos agentes, agente analgésico opioide: acetaminofeno o una de sus sales: prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una relación en peso 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 de aproximadamente (1):(43,33):(1,67) para hidrocodona o una de sus sales: acetaminofeno o una de sus sales: prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, respectivamente. En un caso, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de hidrocodona, acetaminofeno o prometazina. En un caso un agente analgésico opioide (tal como hidrocodona u oxycodona o una de sus sales), acetaminofeno o una de sus sales; y prometazina o una de sus sales están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

En otro caso, la composición comprende oxycodona, una sal farmacéuticamente aceptable o su tiosemicarbazona, p-nitrofenilhidrazona, o-metiloxima, semicarbazona, o bis (metilcarbamato) (siendo cada uno de los anteriores un agente o derivado de hidrocodona); acetaminofeno o una de sus sales; y prometazina o una de sus sales. Además, la oxycodona o una de sus sales está presente en un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, incluidas pero no limitadas 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 mg, 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 o una de sus sales está en un intervalo de dosis entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidas pero no limitadas a, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg,

5 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1.000 mg. Las composiciones pueden comprender, además, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 200 mg de un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales), incluidas pero no limitadas 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. En un caso, oxycodona o una de sus sales, acetaminofeno o una de sus sales y prometazina o una de sus sales están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

30 En un caso, la composición comprende prometazina o una de sus sales en una cantidad de 12,5 mg. En un caso, las composiciones de la invención comprenden oxycodona o una de sus sales, acetaminofeno o una de sus sales y prometazina o una de sus sales, en donde la composición comprende los agentes en una relación en peso de aproximadamente (1 a 2):(40 a 45):(1 a 2), respectivamente. En un caso, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de oxycodona, acetaminofeno o prometazina. Por ejemplo, en un caso, la relación en peso de las cantidades de cada agente activo es de aproximadamente (1):(43,33):(1,67) para oxycodona o una de sus sales, acetaminofeno o una de sus sales y prometazina o una de sus sales, respectivamente. En un caso, las composiciones de la invención comprenden un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales) a una dosis inferior a la que se administra solo el antihistamínico. En un caso, el antihistamínico se proporciona en la composición en una dosis para evitar la sedación, que puede observarse con dosis relativamente altas de prometazina o una de sus sales. Así, en algunos casos, se proporciona prometazina 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. Por lo tanto, puede proporcionarse un antihistamínico o un antiemético (p. ej., prometazina o una de sus sales) a una dosis que es eficaz para la reducción de efectos secundarios relacionados con el analgésico opioide o el analgésico no opioide, pero es a una dosis relativa lo suficientemente baja (p. ej., dado el peso del sujeto) para evitar la sedación relacionada con el antihistamínico o antiemético. Los ejemplos de efectos secundarios incluyen toxicidad hepática aguda, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, náuseas, hemorragia infrecuente o hematomas. En un caso oxycodona o una de sus sales, acetaminofeno o una de sus sales; y prometazina o una de sus sales están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

60 En un caso, las composiciones de la invención comprenden 6-8 mg de hidrocodona o una de sus sales (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 u 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 o una de sus sales (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). En un caso adicional se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de hidrocodona, acetaminofeno o prometazina. La hidrocodona y el acetaminofeno pueden formularse empleando tecnologías convencionales para proporcionar un tiempo de liberación prolongado durante un intervalo de dosificación deseada. Toda o algo de prometazina puede formularse para la liberación inmediata para ayudar a reducir los efectos secundarios comunes relacionados con la hidrocodona y acetaminofeno por ejemplo náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos,

erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia infrecuente o hematomas, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. En un caso hidrocodona, acetaminofeno y prometazina están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

5 En un caso, las composiciones de la invención comprenden de 1% a 20% en peso de un antihistamínico (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 desde 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 un agente analgésico opioide, un analgésico no opioide y un antihistamínico están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada.

25 En un caso, las composiciones de la invención comprenden 6-8 mg de HCl de oxicodona (tal como aproximadamente 7,5 mg), 310-330 mg de acetaminofeno (tal como aproximadamente 325 mg), y 6-15 mg de HCl de prometazina (tal como aproximadamente 12,5 mg). El HCl de oxicodona y el acetaminofeno se pueden formular empleando tecnologías convencionales para proporcionar un tiempo de liberación prolongado durante un intervalo de dosificación deseada. Toda o algo de la prometazina puede formularse para su liberación inmediata. En un caso la composición está en forma de un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata que comprende HCl de prometazina y una capa de liberación controlada y una capa de liberación controlada que comprende acetaminofeno y oxicodona o una de sus sales.

30 En un caso, la administración de la composición descrita en la presente memoria que comprende un agente antiemético (tal como prometazina o una de sus sales) puede producir un resultado en un sujeto, tal como efectos secundarios reducidos, disminuidos o eliminados relacionados con la administración de un agente opioide o un agente no opioide, tal como HCl de oxicodona, bitartrato de hidrocodona y acetaminofeno. Los efectos secundarios reducidos, disminuidos o eliminados incluyen, pero no se limitan a incluir náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia infrecuente o hematomas, sedación, depresión del SNC, o depresión respiratoria o cualquiera de sus combinaciones.

40 Las dosis y concentraciones de agentes activos en las composiciones pueden variar según se desee, como se describe además en la presente memoria. Dependiendo del sujeto y/o la enfermedad a tratar y de la vía de administración, el agente activo en una composición en general puede administrarse en dosis de 0,01 mg a 500 mg por kg de peso corporal al día, p. ej. aproximadamente 20 mg/día para una persona media. La dosis puede ajustarse basándose en el modo de administración. Una dosis típica diaria puede ser una administración al día o varias administraciones al día.

45 Desde luego, para las formas farmacéuticas de liberación controlada, la dosis individual puede diseñarse para la administración durante un período de tiempo definido. En algunos casos, la dosis para uno o una combinación de agentes puede ser de aproximadamente 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 de 500 a 1000 mg de V/kg de peso. Los niveles de dosis pueden variar en función del compuesto específico, la gravedad de los síntomas y la sensibilidad del sujeto a los efectos secundarios.

50 En otro caso, una composición comprende varios agentes activos a la misma o diferentes dosis, donde la composición comprende una cantidad eficaz de: un analgésico opioide; un antiemético o antihistamínico; y un estimulante. En algunos casos, la composición puede comprender, además, un barbitúrico o un agente activo no opioide o ambos. La dosis se puede ajustar según los agentes activos específicos seleccionados.

55 En un caso, una composición comprende una cantidad eficaz de: un analgésico opioide; un antiemético o antihistamínico; y un estimulante. En este caso, el antiemético o un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales), que está presente en aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 60 mg, como por ejemplo pero no limitado a una dosis de aproximadamente 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50

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. En un caso un agente analgésico opioide, un estimulante y un antihistamínico están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso, el estimulante y un antihistamínico están presentes en la capa de liberación inmediata y el agente analgésico opioide está presente en la capa de liberación controlada.

10 En otro caso, se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un opioide (tal como hidrocodona, fentanilo u oxycodona o una de sus sales); un no opioide (tal como acetaminofeno, naproxeno o una de sus sales); y un barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales). En algunos casos las composiciones comprenden además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales). En algunos casos, la composición comprende además un agente estimulante. En algunos casos el barbitúrico está presente a una dosis de 1 mg a
15 aproximadamente 350 mg, 5 mg a 25 mg, 10 mg a 50 mg, 25 a 100 mg, 50 a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 75 mg a 350 mg, incluidas, pero no limitadas a aproximadamente 1,0 mg, 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 mg, 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, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg,
20 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg o 350 mg.

En otro caso, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un opioide (tal como hidrocodona, fentanilo u oxycodona o una de sus sales); un agente no opioide (tal como el acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales); y un barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales). En un caso, el agente opioide (tal como hidrocodona u
25 oxycodona o una de sus sales) está presente en un intervalo de dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg, incluidas pero no limitadas 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 mg, 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 mg, 190 mg, 200 mg. Además, el agente no
30 opioide (tal como acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales) está presente en un intervalo de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidos pero no limitados a 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg,
35 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg,
40 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg,
45 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg,
50 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg,
55 995 mg o 1000 mg. Además, el barbitúrico (p. ej., butalbital o una de sus sales) está presente en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, incluidas pero no limitadas 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 g, 11,5 mg, 12,0 mg, 12,5 mg, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg,
60 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. En un caso un agente analgésico opioide, un agente no opioide, y un agente barbitúrico están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una
65

capa liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, el comprimido de doble capa comprende un agente antiemético, tal como un antihistamínico. En un caso, el antihistamínico está presente en la capa de liberación inmediata y el agente analgésico opioide, el agente no opioide y el agente barbitúrico están presentes en la capa de liberación controlada.

- 5 En otro caso se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales); un agente no opioide (tal como acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales); y un agente estimulante (tal como cafeína o una de sus sales). En un caso, el agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales); está presente en un intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, incluidos pero no limitados 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 12 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. Además, el agente no opioide (tal como acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales) está presente en un intervalo de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidos pero no limitados a 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1000 mg. Además, el agente estimulante (p. ej., cafeína) está presente en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg incluidas, pero no limitadas 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 12 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg, o 200 mg. En un caso, un agente estimulante, un agente no opioide, y un agente barbitúrico están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso, el estimulante está presente en la capa de liberación inmediata y el agente analgésico no opioide y barbitúricos están presentes en la capa de liberación controlada.
- 55 En un caso adicional, el comprimido de doble capa comprende un agente antiemético, tal como un antihistamínico (p. ej., prometazina). En un caso, el estimulante y un antihistamínico están presentes en la capa de liberación inmediata y el agente analgésico no opioide y barbitúricos están presentes en la capa de liberación controlada.
- 60 En otro caso se proporcionan composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un barbitúrico y un estimulante. En un caso, la composición comprende un estimulante en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg (tal como 5 mg a 25 mg, 10 mg a 50 mg, 25 a 100 mg, 50 a 150 mg, 100 mg a 250 mg, 75 mg a 350 mg), incluidas pero no limitadas a aproximadamente 1,0 mg, 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 mg, 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, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg

mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg o 350 mg. Además, el agente barbitúrico (tal como butalbital o una de sus sales); está presente en un intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg, incluidos pero no limitados 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg, 145 mg, 150 mg, 155 mg, 160 mg, 165 mg, 170 mg, 175 mg, 180 mg, 185 mg, 190 mg, 195 mg o 200 mg. En un caso, un agente de barbitúrico, y un estimulante están presentes en un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso adicional, el comprimido de doble capa comprende además un agente antiemético, tal como un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales). En un caso, el estimulante y un antihistamínico están presentes en la capa de liberación inmediata y el agente barbitúrico está presente en la capa de liberación controlada.

En otro caso, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un agente no opioide (tal como naproxeno o ibuprofeno o una de sus sales) y un estimulante (tal como cafeína o una de sus sales). En algunos casos, el agente no opioide (tal como naproxeno o ibuprofeno o una de sus sales) está presente en un intervalo de entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1000 mg, incluidos pero no limitados a, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1000 mg. En estos casos, las composiciones comprenden un estimulante en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 350 mg (tal como 5 mg a 25 mg, 10 mg a 50 mg, de 25 a 100 mg, 50 a 150 mg, 100 mg a 250 mg o 75 mg a 350 mg), incluidas pero no limitadas a aproximadamente 1,0 mg, 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 mg, 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, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 270 mg, 280 mg, 290 mg, 300 mg, 310 mg, 320 mg, 330 mg, 340 mg o 350 mg. En un caso, un agente no opioide y un estimulante se formulan como un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un ejemplo el naproxeno y la cafeína se formulan en un comprimido de doble capa. En un caso, la cafeína está presente en la capa de liberación inmediata y el naproxeno está presente en la capa de liberación controlada.

En un caso, las composiciones de la invención comprenden una cantidad eficaz de propoxifeno o una de sus sales y un agente no opioide (tal como el naproxeno o una de sus sales). En algunos casos la composición comprende además un antiemético (tal como prometazina o una de sus sales). En algunos casos, las composiciones comprenden además un agente estimulante. En un caso, el propoxifeno o una de sus sales está presente en un intervalo de aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 100 mg, incluidos pero no limitados 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 mg, 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, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 30,5 mg, 31

mg, 31,5 mg, 32 mg, 32,5 mg, 33 mg, 33,5 mg, 36 mg, 36,5 mg, 37 mg, 37,5 mg, 38 mg, 38,5 mg, 39 mg, 39,5 mg, 40 mg, 40,5 mg, 41 mg, 41,5 mg, 42 mg, 42,5 mg, 43 mg, 43,5 mg, 44 mg, 44,5 mg, 45 mg, 45,5 mg, 46 mg, 46,5 mg, 47 mg, 47,5 mg, 48 mg, 48,5 mg, 49 mg, 49,5 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, o 100 mg. Además, el agente no opioide está en un intervalo de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1.000 mg, incluidos pero no limitados a, 200 mg, 205 mg, 210 mg, 215 mg, 220 mg, 225 mg, 230 mg, 235 mg, 240 mg, 245 mg, 250 mg, 255 mg, 260 mg, 265 mg, 270 mg, 275 mg, 280 mg, 285 mg, 290 mg, 295 mg, 300 mg, 305 mg, 310 mg, 315 mg, 320 mg, 325 mg, 326 mg, 326,5 mg, 327 mg, 327,5 mg, 328 mg, 328,5 mg, 329 mg, 329,5 mg, 330 mg, 330,5 mg, 331 mg, 331,5 mg, 332 mg, 332,5 mg, 333 mg, 333,5 mg, 334 mg, 334,5 mg, 335 mg, 335,5 mg, 336 mg, 336,5 mg, 337 mg, 337,5 mg, 338 mg, 338,5 mg, 339 mg, 339,5 mg, 340 mg, 340,5 mg, 341 mg, 341,5 mg, 342 mg, 342,5 mg, 343 mg, 343,5 mg, 344 mg, 344,5 mg, 345 mg, 345,5 mg, 346 mg, 346,5 mg, 347 mg, 347,5 mg, 348 mg, 348,5 mg, 349 mg, 349,5 mg, 350 mg, 350,5 mg, 351 mg, 351,5 mg, 352 mg, 352,5 mg, 353 mg, 353,5 mg, 354 mg, 354,5 mg, 355 mg, 355,5 mg, 356 mg, 356,5 mg, 357 mg, 357,5 mg, 358 mg, 358,5 mg, 359 mg, 359,5 mg, 360 mg, 360,5 mg, 361 mg, 361,5 mg, 362 mg, 362,5 mg, 363 mg, 363,5 mg, 364 mg, 364,5 mg, 365 mg, 365,5 mg, 366 mg, 366,5 mg, 367 mg, 367,5 mg, 368 mg, 369,5 mg, 370 mg, 370,5 mg, 371 mg, 371,5 mg, 372 mg, 372,5 mg, 373 mg, 373,5 mg, 374 mg, 374,5 mg, 375 mg, 375,5 mg, 376 mg, 376,5 mg, 377 mg, 377,5 mg, 378 mg, 378,5 mg, 379 mg, 379,5 mg, 380 mg, 380,5 mg, 381 mg, 381,5 mg, 382 mg, 382,5 mg, 383 mg, 383,5 mg, 384 mg, 384,5 mg, 385 mg, 385,5 mg, 386 mg, 386,5 mg, 387 mg, 387,5 mg, 388 mg, 388,5 mg, 389 mg, 389,5 mg, 390 mg, 390,5 mg, 391 mg, 391,5 mg, 392 mg, 392,5 mg, 393 mg, 393,5 mg, 394 mg, 394,5 mg, 395 mg, 395,5 mg, 396 mg, 396,5 mg, 397 mg, 397,5 mg, 398 mg, 398,5 mg, 399 mg, 399,5 mg, 400 mg, 405 mg, 410 mg, 415 mg, 420 mg, 425 mg, 430 mg, 435 mg, 440 mg, 445 mg, 450 mg, 455 mg, 460 mg, 465 mg, 470 mg, 475 mg, 480 mg, 485 mg, 490 mg, 495 mg, 500 mg, 505 mg, 510 mg, 515 mg, 520 mg, 525 mg, 530 mg, 535 mg, 540 mg, 545 mg, 550 mg, 555 mg, 560 mg, 565 mg, 570 mg, 575 mg, 580 mg, 585 mg, 590 mg, 595 mg, 600 mg, 605 mg, 610 mg, 615 mg, 620 mg, 625 mg, 630 mg, 635 mg, 640 mg, 645 mg, 650 mg, 655 mg, 660 mg, 665 mg, 675 mg, 680 mg, 685 mg, 690 mg, 695 mg, 700 mg, 705 mg, 710 mg, 715 mg, 720 mg, 725 mg, 730 mg, 735 mg, 740 mg, 745 mg, 750 mg, 755 mg, 760 mg, 765 mg, 770 mg, 775 mg, 780 mg, 785 mg, 790 mg, 795 mg, 800 mg, 805 mg, 810 mg, 815 mg, 820 mg, 825 mg, 830 mg, 835 mg, 840 mg, 845 mg, 850 mg, 855 mg, 860 mg, 865 mg, 870 mg, 875 mg, 880 mg, 885 mg, 890 mg, 895 mg, 900 mg, 905 mg, 910 mg, 915 mg, 920 mg, 925 mg, 930 mg, 935 mg, 940 mg, 945 mg, 950 mg, 955 mg, 960 mg, 965 mg, 970 mg, 975 mg, 980 mg, 985 mg, 990 mg, 995 mg o 1.000 mg. En un caso propoxifeno o una de sus sales y naproxeno (tal como naproxeno sódico o naproxeno de magnesio) están presentes en un comprimido de doble capa. En un caso adicional, la composición comprende un antiemético o un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales). En un caso, el antihistamínico está presente en la capa de liberación inmediata y propoxifeno y naproxeno están presentes en la capa de liberación controlada.

En otro caso, las composiciones descritas en la presente invención comprenden una cantidad eficaz de un antiemético o un antihistamínico (p. ej., prometazina o una de sus sales), que está presente en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 60 mg, incluidos pero no limitados a una dosis de aproximadamente 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, 13 mg, 13,5 mg, 14 mg, 14,5 mg, 15 mg, 15,5 mg, 16 mg, 16,5 mg, 17 mg, 17,5 mg, 18 mg, 18,5 mg, 19 mg, 19,5 mg, 20 mg, 20,5 mg, 21 mg, 21,5 mg, 22 mg, 22,5 mg, 23 mg, 23,5 mg, 24 mg, 24,5 mg, 25 mg, 25,5 mg, 26 mg, 26,5 mg, 27 mg, 27,5 mg, 28 mg, 28,5 mg, 29 mg, 29,5 mg, 30 mg, 31 mg, 32 mg, 33 mg, 34 mg, 35 mg, 36 mg, 37 mg, 38 mg, 39 mg, 40 mg, 41 mg, 42 mg, 43 mg, 44 mg, 45 mg, 46 mg, 47 mg, 48 mg, 49 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg. En un caso, el antiemético o antihistamínico es prometazina o una de sus sales. En varios otros casos, el antihistamínico o antiemético es otro descrito anteriormente en la presente memoria. Como se describe en la presente memoria, en algunos casos, el antihistamínico o antiemético es un componente de una formulación de liberación inmediata. Por ejemplo, en un caso adicional, la liberación inmediata está en una piruleta, cápsula, un comprimido, un medio transdérmico, mediante inyección, administración intramuscular o cualquier otro medio descrito en la presente memoria.

Formas farmacéuticas

Formas farmacéuticas orales

En la presente memoria se describen métodos y composiciones formuladas para administración oral a un sujeto que las necesita. En un caso, se formula una composición con el fin de administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos a un sujeto a través de una capa de mucosa en la boca o en el esófago. En otro caso, la composición se formula para administrar uno o más agentes farmacéuticamente activos a un sujeto a través de una capa de mucosa en el estómago y/o intestinos.

En un caso, las composiciones se proporcionan en formas farmacéuticas modificadas de liberación (tal como, de liberación inmediata, liberación controlada o ambas), que comprenden una cantidad eficaz de un analgésico opioide (tal como oxicodona, hidrocodona o una de sus sales), un analgésico no opioide (tal como acetaminofeno, naproxeno o ibuprofeno o una de sus sales) y un antihistamínico (tal como prometazina o una de sus sales); y uno o más excipientes que controlan la liberación como se describe en la presente memoria. Los vehículos con dosis de liberación modificada adecuados incluyen, pero no se limitan a, dispositivos con matriz hidrófilos o hidrófobos, recubrimientos de capa de separación hidrosolubles, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos con múltiples partículas y sus combinaciones. Las composiciones también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

En otro caso se proporcionan composiciones en formas farmacéuticas con recubrimiento entérico. Las composiciones también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

En otro caso se proporcionan composiciones en formas farmacéuticas efervescentes. Las composiciones también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

5 En otro caso pueden proporcionarse composiciones en una forma farmacéutica que tiene al menos un componente que puede facilitar la liberación inmediata de un agente activo, y al menos un componente que pueden facilitar la liberación controlada de un agente activo. En un caso adicional la forma farmacéutica puede ser capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en forma de al menos dos impulsos consecutivos separados en el tiempo de 0,1 a 24 horas. Las composiciones pueden comprender uno o más excipientes que controlan la liberación y que no controlan la liberación, tales como los excipientes adecuados para una membrana semipermeable rompible y como sustancias hinchables.

10 En otro caso se proporcionan composiciones en una forma farmacéutica para la administración oral a un sujeto, que comprenden o uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, contenidos en una capa reactiva intermedia que comprende un material polimérico en capas resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente a los jugos gástricos.

15 En un caso, las composiciones están en forma de gránulos con recubrimiento entérico, como cápsulas de liberación controlada para administración oral. Las composiciones pueden comprender además celulosa, fosfato ácido disódico, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, lactosa, manitol, y lauril sulfato sódico.

20 En otro caso, las composiciones están en forma de bolitas con recubrimiento entérico, como cápsulas de liberación controlada para administración oral. Las composiciones pueden comprender, además, monoestearato de glicerilo 40-50, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, estearato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico tipo C, polisorbato 80, esferas de azúcar, talco y citrato de trietilo.

25 En otro caso, las composiciones son comprimidos de liberación controlada con recubrimiento entérico para administración oral. Las composiciones pueden comprender, además, cera de carnauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, hidróxido sódico, estearil fumarato sódico, talco, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

30 En otro caso las composiciones pueden comprender, además, estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropilmetil celulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero de ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato sódico, lauril sulfato sódico, dióxido de titanio y citrato de trietilo.

35 Las composiciones proporcionados en la presente memoria pueden estar en formas farmacéuticas individuales o formas farmacéuticas múltiples. Formas farmacéuticas individuales, como se emplea en la presente memoria, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para la administración a sujetos humanos o animales no humanos y envasados individualmente. Cada dosis individual puede contener una cantidad predeterminada de un(os) ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, junto con los vehículos o excipientes farmacéuticos necesarios. Ejemplos de formas farmacéuticas individuales comprenden, pero no se limitan a, ampollas, jeringuillas y comprimidos y cápsulas envasados individualmente. Las formas farmacéuticas individuales pueden administrarse en fracciones o sus múltiplos. Una forma farmacéutica múltiple es un gran número de formas farmacéuticas individuales idénticas envasadas en un único recipiente, que pueden administrarse en formas farmacéuticas individuales segregadas. Ejemplos de formas farmacéuticas múltiples comprenden, pero no se limitan a, viales, frascos de comprimidos o cápsulas o frascos de pintas o galones. En otro caso, las formas farmacéuticas múltiples comprenden diferentes agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, puede proporcionarse una forma farmacéutica múltiple que comprende un primer elemento de la dosis que comprende una forma de liberación inmediata de un antihistamínico (tal como, en una forma líquida) y un segundo elemento de la dosis que comprende un opioide y/o un analgésico no opioide, que puede estar en una forma de liberación modificada (tal como de liberación inmediata, de liberación controlada, o en forma de liberación prolongada).

40 En este ejemplo un par de elementos de la dosis pueden formar una dosis unitaria individual. En un caso se proporciona un equipo que comprende varias dosis individuales, en el que cada unidad comprende un primer elemento de la dosis que comprende una forma de liberación inmediata de un antihistamínico (tal como en forma líquida) y un segundo elemento de la dosis que comprende un opioide o analgésico no opioide o ambos, que puede estar en una forma de liberación modificada (tal como de liberación inmediata, de liberación controlada, o ambos). En otro caso el equipo comprende además un conjunto de instrucciones. Aún en otro caso, el antihistamínico es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el analgésico opioide es oxycodona o hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, el analgésico no opioide es acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 En un caso las composiciones pueden formularse en varias formas farmacéuticas para administración oral, parenteral y tópica. Las composiciones también pueden formularse como una forma farmacéutica de liberación modificada, incluidas las formas farmacéuticas de liberación inmediata, retardada, ampliada, prolongada, mantenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada y de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas pueden prepararse según métodos y técnicas conocidas (véase, Remington: The Science and

60

Practice of Pharmacy, anteriormente; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, N.Y., 2002; Vol. 126, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad).

5 En varios casos descritos en la presente memoria, las composiciones están en una o más formas farmacéuticas. Por ejemplo, una composición puede administrarse en forma sólida o líquida. Ejemplos de formas farmacéuticas sólidas comprenden, pero no se limitan a unidades discretas en cápsulas o comprimidos, como un polvo o gránulo, o presente en un comprimido convencionalmente formado por moldeo por compresión. Dichos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada tres o más agentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los comprimidos moldeados pueden recubrirse o ranurarse opcionalmente, teniendo indicios inscritos en ellos y pueden formularse entonces como para producir la liberación inmediata, sustancialmente inmediata, lenta, controlada o prolongada de los analgésicos opioides (tal como oxicodona o hidrocodona) y/o los analgésicos no opioides (tal como el acetaminofeno) y o los antihistamínicos (tal como prometazina). Además, las formas farmacéuticas de la invención pueden comprender vehículos aceptables o sales conocidas en la técnica, tales como los descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986),
10 incorporado por referencia en su totalidad.

15 En un caso, uno o más agentes farmacéuticamente activos se mezclan con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que comprende una mezcla homogénea de los compuestos descritos en la presente memoria. 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 farmacéuticas individuales tales como comprimidos o cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se puede subdividir en formas farmacéuticas individuales del tipo descrito anteriormente que comprenden desde, por ejemplo, aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 15 mg de un opioide, tal como hidrocodona u oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Las composiciones pueden formularse, en el caso de cápsulas o comprimidos, para tragarse enteras, por ejemplo con agua. La inclusión del agente reductor de efecto secundario tal como un antihistamínico o antiemético para disminuir los síntomas frecuentes de náuseas y vómitos se cree beneficioso por que la prometazina o una de sus sales, o similares eliminará o minimizará la cantidad de malestar. Los efectos secundarios reducidos o eliminados incluyen pero no se limitan a náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia infrecuente o hematoma, depresión del SNC y depresión respiratoria.

30 Con frecuencia, los sujetos que toman opioides tienen efectos secundarios como vómitos que pueden ocurrir poco después de tomar una primera dosis o posterior. Como consecuencia de ello, una parte 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 hospitalario o clínico, podría no ser ninguna forma alternativa de medicación para el dolor fácilmente disponible. Como consecuencia, los sujetos que experimentan molestias gástricas, tales como vómitos carecerán de los efectos beneficiosos del analgésico opioide y experimentarán molestias adicionales y aumento del dolor relacionado con los vómitos. Este problema se resuelve administrando también prometazina o una de sus sales, lo que reduce los efectos secundarios.

40 Las formas farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden fabricarse empleando procesos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, para la fabricación de comprimidos de doble capa, los agentes pueden dispersarse uniformemente en uno o más excipientes, por ejemplo, empleando granulación de gran cizallamiento, granulación de bajo cizallamiento, granulación en lecho fluido, o mediante mezcla, para compresión directa. Los excipientes comprenden diluyentes, aglutinantes, disgregantes, dispersantes, lubricantes, fluidificantes, estabilizantes, tensioactivos y colorantes. Los diluyentes, también denominados "cargas", pueden emplearse para aumentar el volumen de un comprimido de manera que se proporciona un tamaño práctico para la compresión. Ejemplos no restrictivos de diluyentes comprenden lactosa, celulosa, celulosa microcristalina, manitol, almidón anhidro, almidones hidrolizados, azúcar en polvo, talco, cloruro sódico, dióxido de silicio, óxido de titanio, fosfato dicálcico dihidratado, sulfato de calcio, carbonato de calcio, alúmina y caolín. Los aglutinantes pueden impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimidos y pueden emplearse para ayudar a un comprimido a permanecer intacto después de la compresión. Ejemplos no restrictivos de aglutinantes adecuados incluyen el almidón (como almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (p. ej., glucosa, dextrosa, sacarosa, lactosa y sorbitol), celulosas, polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas, p. ej., goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, y polímeros sintéticos tales como polimetacrilatos y polividona. Los lubricantes también puede facilitar la fabricación de comprimidos; ejemplos no restrictivos de los mismos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y polietilenglicol. Los disgregantes pueden facilitar la disgregación del comprimido después de la administración, y los ejemplos no limitativos de los mismos incluyen almidones, ácido algínico, polímeros reticulados tales como, p. ej., polividona reticulada, croscarmelosa sódica, almidón glicolato potásico o sódico, arcillas, celulosas, almidones, gomas y similares. Los ejemplos no restrictivos de fluidificantes adecuados incluyen dióxido de silicio, talco y similares. Los estabilizadores pueden inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos, incluyendo las reacciones oxidativas. Los tensioactivos también puede incluir y pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Si se desea, los comprimidos pueden comprender también sustancias auxiliares atóxicas tales como agentes de amortiguamiento del pH, conservantes, p. ej., agentes

antioxidantes, humectantes o emulsionantes, agentes disolventes, agentes de recubrimiento, agentes aromatizantes y similares.

Las formulaciones de liberación controlada pueden comprender una o más combinaciones de excipientes que ralentizan la liberación de los agentes recubriendo, uniendo temporalmente o disminuyendo su solubilidad de los agentes activos. Ejemplos de estos excipientes comprenden éteres de celulosa tales como hidroximetilpropil celulosa (p. ej., Methocel K4M) o celulosa microcristalina silicificada, excipientes a base de acetato de polivinilo, tales como, por ejemplo, Kollidon SR, y polímeros y copolímeros a base de metacrilatos y ácido metacrílico tales como, p. ej., Eudragit NE 30D. En un caso de la invención, los agentes analgésicos opioides o no opioides (p. ej., hidrocodona, oxicodona o una de sus sales, y el acetaminofeno o una de sus sales) se formulan para la liberación prolongada o controlada mientras que la prometazina o una de sus sales se formula para su liberación inmediata. En otro caso, todos los agentes se formulan para la liberación prolongada o controlada.

Las formulaciones de liberación inmediata pueden comprender una o más combinaciones de excipientes que permiten una rápida liberación de un agente farmacéuticamente activo (tal como desde 1 minuto a 1 hora después de la administración), tal como un antiemético o un antihistamínico. En un caso un excipiente de liberación inmediata puede ser celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, almidón glicolato sódico, almidón de maíz, sílice coloidal, lauril sulfato sódico, estearato de magnesio, Prosolve SMCC (HD90), croscarmelosa sódica, crospovidona NF, Avicel PH200 y combinaciones de dichos excipientes.

Los excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados para la administración de los compuestos proporcionados en la presente memoria incluyen todos los excipientes conocidos por los expertos en la técnica por ser adecuados para el modo concreto de administración. Además, las composiciones pueden hacer que uno o más componentes no perjudiquen la acción deseada, o con componentes que complementan la acción deseada, o tienen otra acción. Como se señaló anteriormente, las composiciones pueden comprender agentes activos adicionales (p. ej., un cuarto, quinto, sexto, etc.).

En un caso, las composiciones comprenden tres o más agentes farmacéuticamente activos en donde al menos un agente activo se formula en una forma de liberación inmediata. En este caso, la forma de liberación inmediata puede estar incluida en una cantidad que es eficaz para acortar el tiempo hasta su concentración máxima en la sangre. A modo de ejemplo, determinadas preparaciones farmacéuticas de liberación inmediata se enseñan en la Publicación Patente de Estados Unidos US 2005/0147710A1 titulada, "Powder Compaction and Enrobing".

En un caso adicional, un componente de una forma o capa de liberación inmediata es un componente que reduce, disminuye o elimina y/o suprime un efecto secundario relacionado con uno o más analgésicos opioides.

Por ejemplo, el agente activo de liberación inmediata puede ser un antihistamínico o un antiemético, que reduce, disminuye o elimina un efecto secundario relacionado con analgésicos opioides y/o no opioides descritos en la presente memoria.

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

Para llevar a cabo la liberación inmediata se puede emplear varios métodos y materiales conocidos. Por ejemplo, la colocación del agente a lo largo de la parte exterior de un comprimido (p. ej., recubriendo el exterior o formulando la capa exterior con el agente) y/o en combinación con la formación de un comprimido por compresión del polvo utilizando baja compactación puede producir de liberación inmediata del agente de la composición.

En un caso específico, una cantidad eficaz de la prometazina o una de sus sales en forma de liberación inmediata puede recubrirse sobre un sustrato. Por ejemplo, cuando la liberación prolongada de uno o más analgésicos de una formulación se debe a un recubrimiento de liberación controlada, una capa de liberación inmediata que comprende prometazina o una de sus sales puede recubrir el recubrimiento de liberación controlada. En otro ejemplo, una capa de liberación inmediata puede recubrirse sobre la superficie de un sustrato en donde un opioide, un agente no opioide, un barbitúrico o un estimulante se incorpora en una matriz de liberación controlada. Cuando se incorporan un gran número de sustratos de liberación controlada (p. ej., sistemas de múltiples partículas incluidos gránulos, esferas, perlas y similares) en una cápsula de gelatina dura, un compuesto reductor de efectos secundarios puede incorporarse en la cápsula de gelatina por inclusión de una cantidad de prometazina de liberación inmediata o una de sus sales, en forma de polvo o granulado dentro de la cápsula. Alternativamente, la propia cápsula de gelatina puede recubrirse con una capa de liberación inmediata de prometazina. Un experto en la técnica reconoce todavía otros medios alternativos de incorporación de un compuesto reductor de efectos secundarios de liberación inmediata en la dosis individual. Incluyendo una cantidad eficaz del compuesto reductor de efectos secundarios de liberación inmediata en la dosis individual, la experiencia de efectos secundarios como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia o hematomas infrecuentes, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria en sujetos pueden 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 el agente de la rápida eliminación del cuerpo. Determinadas preparaciones relativas a la liberación controlada de un producto farmacéutico se dan a conocer en la publicación de patente de Estados Unidos US

2005/0147710A1 titulada, "Powder Compactation and Enrobing". Ejemplos de perlas recubiertas de liberación retardada se describen en la publicación de la solicitud U.S. nº 20080131517.

5 En un caso adicional, al menos un agente farmacéuticamente activo en una forma de liberación controlada es un agente analgésico opioide. En un caso de la invención, las composiciones comprenden uno o más vehículos que protegen los agentes contra la eliminación rápida del cuerpo, tales como formulaciones o recubrimientos de liberación retardada. Dichos vehículos incluyen formulaciones de liberación controlada, como por ejemplo, sistemas de administración microencapsulados. Los agentes activos pueden estar incluidos en el excipiente farmacéuticamente aceptable en cantidades suficientes para tratar un dolor de un sujeto, con efectos secundarios reducidos.

10 En determinados casos, las composiciones están en forma farmacéutica oral y comprenden una matriz que incluye, por ejemplo, un material de liberación controlada y un opioide o analgésico no opioide. En determinados casos, la matriz puede comprimirse en un comprimido y puede recubrirse opcionalmente con un recubrimiento que puede controlar la liberación del analgésico opioide o no opioide de la composición. En este caso las concentraciones sanguíneas de analgésicos se mantienen dentro de un intervalo terapéutico durante un período prolongado. En 15 determinados casos alternativos, la matriz se encapsula.

20 Los comprimidos o cápsulas que contienen una composición descrita en la presente memoria pueden recubrirse o si no componerse para permitir una forma farmacéutica que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o cápsula pueden contener un componente de dosificación interna y de dosificación externo, estando en forma de 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 que esté controlado en la liberación. Para la liberación prolongada controlada, la cápsula también puede tener microagujeros perforados.

25 Un recubrimiento que comprende un compuesto reductor de efectos secundarios, en forma de liberación inmediata, se puede añadir a la parte exterior de un núcleo de comprimido de liberación controlada para producir una forma farmacéutica final. Dicho recubrimiento puede prepararse mezclando un compuesto como prometazina con polividona (PVP) 29/32 o hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) y agua/alcohol isopropílico y acetato de trietilo. Dicho recubrimiento de liberación inmediata puede ser recubierto por atomización sobre los núcleos de comprimido. El recubrimiento de liberación inmediata también puede aplicarse empleando un proceso de recubrimiento en prensa con una mezcla que consiste en 80% en peso de prometazina y 20% en peso de lactosa e hidroxipropilmetil celulosa tipo 2910. Las técnicas de recubrimiento en prensa son conocidas en la técnica y están descritas en la patente U.S. 30 nº 6.372.254.

35 Las formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación controlada descritas en la presente memoria también pueden tomar la forma de un comprimido de doble capa, que comprende una primera capa y una segunda capa. La primera capa comprende un primer fármaco que es un analgésico, antitúxico, antihistamínico y antiemético. La segunda capa comprende un segundo fármaco que es un analgésico, antitúxico, antihistamínico, y antiemético. El segundo fármaco es el mismo o diferente del primer fármaco. El comprimido de doble capa puede proporcionar una concentración en plasma dentro del intervalo terapéutico del segundo fármaco durante un periodo que es dilatado junto con al menos aproximadamente el 70% del período (p. ej., 12 horas) dentro del cual el comprimido de doble capa proporciona una concentración plasmática dentro del intervalo terapéutico del primer fármaco. 40

En un caso adicional del comprimido de doble capa, una capa es una capa de liberación inmediata y la otra capa es una capa de liberación controlada. En un ejemplo un comprimido de doble capa se formula usando los métodos descritos en la patente U.S. nº 4.820.522, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

45 En un caso del comprimido de doble capa descrito en la presente memoria, ambas capas pueden comprender un analgésico opioide, un analgésico no opioide y un compuesto para reducir o suprimir los efectos secundarios.

En un caso adicional del comprimido de doble capa descrito en la presente memoria, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales y la capa de liberación controlada comprende hidrocodona u oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la capa de liberación inmediata o controlada puede comprender, además, acetaminofeno o naproxeno o una de sus sales.

50 En un caso del comprimido con varias capas, el segundo fármaco puede tener una vida media plasmática que difiere de la vida media plasmática del primer fármaco en al menos alrededor de 2 horas.

55 En otro caso, una cantidad eficaz del agente antiemético o antihistamínico en una forma de liberación inmediata se puede recubrir sobre un sustrato. Por ejemplo, cuando uno o más analgésicos opioides y uno o más estimulantes son componentes de una formulación de liberación controlada, una capa de liberación inmediata que comprende el agente antiemético o antihistamínico puede recubrir la formulación de liberación controlada.

En otro caso, la capa de liberación inmediata se puede recubrir sobre la superficie de un sustrato que tiene una matriz de liberación controlada. Cuando un gran número de sustratos de liberación controlada que comprende una dosis individual eficaz de un agente farmacéuticamente activo (p. ej., sistemas de múltiples partículas como gránulos, esferas, perlas y similares) se incorporan en una cápsula de gelatina dura, otro agente puede incorporarse

en la cápsula de gelatina mediante la inclusión de una cantidad de agente de liberación inmediata como un polvo o granulado dentro de la cápsula. Alternativamente, la propia cápsula de gelatina puede recubrirse con una capa de liberación inmediata. Un experto en la técnica reconoce todavía otros medios alternativos de incorporar el compuesto reductor de efectos secundarios de liberación inmediata en la dosis individual. Por lo tanto, en un caso, al incluir una cantidad eficaz de un agente antiemético o antihistamínico (y que incluye opcionalmente un estimulante) en la dosis individual, el sujeto se prepara para la liberación eventual y posterior de uno o más analgésicos opioides en la capa de liberación controlada, donde el agente antiemético o antihistamínico reduce la incidencia o intensidad de los efectos secundarios relacionados con un agente opioide incluidos, pero no limitados a náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones cutáneas, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia infrecuente o hematomas, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria en sujetos pueden reducirse significativamente.

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación controlada descritas en la presente memoria también pueden tomar la forma de un comprimido de doble capa, que puede comprender una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso, la capa de liberación inmediata comprende un agente antiemético o antihistamínico y, opcionalmente, un estimulante, un analgésico no opioide o ambos. En un caso, la primera capa puede comprender uno, dos, tres o más agentes activos. La capa de liberación controlada puede comprender un analgésico opioide, un analgésico no opioide o un estimulante. Dichas clases de agentes activos están descritas en la presente memoria anteriormente.

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación controlada descritos en la presente memoria también pueden tomar la forma de partículas farmacéuticas fabricadas por varios métodos, incluidos pero no limitados a homogeneización a alta presión, molienda con bolas en húmedo o en seco, o precipitación de partículas pequeñas (nano spray). Otros métodos para hacer una formulación en polvo adecuada son la preparación de una solución de principios activos y excipientes, seguido de precipitación, filtración y pulverización, o seguido de la eliminación del disolvente por liofilización, seguido de pulverización del polvo al tamaño de partícula deseado.

En un caso las partículas tienen un tamaño final de 3-1000 μM , tal como como 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, 1.000 μM . En otro caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 10 a 500 μM . En un caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 50 a 600 μM . En otro caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 100 a 800 μM . Estas formas farmacéuticas pueden incluir partículas de liberación inmediata en combinación con partículas de liberación controlada en una proporción suficiente útil para administrar las dosis deseadas de agentes activos. En un caso alternativo, una dosis individual puede dividirse o estar exclusivamente incluida tanto en partículas de liberación inmediata como de liberación controlada.

En un caso adicional la forma farmacéutica puede ser una forma farmacéutica efervescente. Efervescente significa que la forma farmacéutica, cuando se mezcla con el líquido, como agua y saliva, produce un gas. Algunos agentes efervescentes (o par efervescente) producen gas mediante una reacción química que tiene lugar tras la exposición del agente de disgregación efervescente al agua y/o a saliva en la boca. Esta reacción puede ser el resultado de la reacción de una fuente de ácido soluble y una fuente de bicarbonato o carbonato alcalino. La reacción de estos dos compuestos generales produce gas dióxido de carbono en contacto con agua o saliva. Un par efervescente (o cada ácido y base por separado) pueden revestirse con un disolvente protector o un recubrimiento entérico para evitar la reacción prematura. Dicho par también se puede mezclar con partículas previamente liofilizadas (tales como uno o más agentes farmacéuticamente activos recubiertos con un disolvente protector o recubrimiento entérico). Las fuentes de ácido pueden ser cualquiera que sea segura para el consumo humano y pueden incluir generalmente ácidos alimentarios, ácidos y antiácidos Hydrite tales como, por ejemplo: cítrico, tartárico, málico, fumárico, adípico y succínico. Las fuentes de carbonato incluyen sales sólidas anhidras de carbonato y bicarbonato, tales como, por ejemplo, bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico y carbonato potásico, carbonato de magnesio y similares. También están incluidos los reactivos que producen oxígeno u otros gases, y que son seguros para el consumo humano. En un caso se emplea ácido cítrico y bicarbonato sódico.

En otro caso, la forma farmacéutica puede estar en forma de caramelo (p. ej., matriz), tales como una piruleta o una pastilla. En un caso uno o más agentes farmacéuticamente activos se dispersan dentro de una matriz de caramelo. En un caso, la matriz de caramelo comprende uno o más azúcares (tales como dextrosa o sacarosa). En otro caso, la matriz de caramelo es una matriz sin azúcar. La elección de una matriz de caramelo determinada está sujeta a una amplia variación. Pueden emplearse edulcorantes convencionales tales como la sacarosa, o podrían emplearse alcoholes de azúcar adecuados, tales como sorbitol o manitol, para su uso con pacientes diabéticos. Otros edulcorantes, tales como los aspartanos, también pueden incorporarse fácilmente en una composición según las composiciones descritas en la presente memoria. La base de caramelo puede ser muy blanda y de disolución rápida, o puede ser dura y de disolución más lenta. Varias formas tendrán ventajas en diferentes situaciones.

Una forma farmacéutica que contiene masa de caramelo que comprende al menos un agente farmacéuticamente activo puede administrarse por vía oral a un sujeto que la necesita de modo que el agente se libere en la boca del sujeto a medida que la masa de caramelo se disuelve. El medicamento se introduce rápidamente en el torrente sanguíneo del sujeto, y sobre todo, en la sangre de las venas que drenan áreas desde la boca, la faringe y el esófago pasa a través de una parte sustancial del cuerpo (de modo que el fármaco pueda absorberse) antes de que

la sangre pase a través del hígado (donde el fármaco puede ser inactivado). Un sujeto que lo necesite puede incluir una persona adulta o un niño en el dolor, como un niño en crisis de células falciformes, un niño que se somete a trasplante de médula ósea o a un procedimiento de punción lumbar, un niño con cáncer (por ejemplo, cáncer metastásico, leucemia o linfoma).

5 En algunos casos de la invención, la matriz de caramelo (piruleta o pastilla) comprende una composición que carece de un estimulante. En un caso, dicha formulación puede tener un efecto sedante, además de proporcionar alivio del dolor a un sujeto que lo necesita. En algunos otros casos, la matriz de caramelo (piruleta o pastilla) comprende una composición que comprende un estimulante. En estos casos, la composición proporciona un efecto antisedante además de proporcionar alivio del dolor a un sujeto que lo necesita.

10 En un caso se prepara una masa de caramelo que comprende una o más capas que pueden comprender diferentes agentes farmacéuticamente activos y o velocidades de disolución. En un caso, una masa de caramelo con varias capas (tal como una piruleta) comprende una capa externa con una concentración de uno o más agentes farmacéuticamente activos vehículos que difieren de la de una o más capas internas. Dicho sistema de administración de fármacos tiene varias aplicaciones. A modo de ejemplo, puede ser deseable para obtener
15 rápidamente una dosis predeterminada de un primer agente farmacéuticamente activo en el torrente sanguíneo para obtener un efecto deseado y a continuación usar una capa interna diferente para administrar uno u otros agentes más.

Las opciones de matriz y la concentración del fármaco en la matriz pueden ser factores importantes con respecto a la velocidad de absorción del fármaco. Una matriz que se disuelve rápidamente puede administrar fármacos en la boca del paciente para absorber más rápidamente que una matriz que es lento para disolverse. Del mismo modo, una matriz de caramelo que contiene uno o más agentes farmacéuticamente activos en alta concentración puede liberar uno o más agentes farmacéuticamente activos en un periodo dado que un caramelo que tiene una concentración baja. En un caso una matriz de caramelo, tal como la descrita en el documento U.S. nº 4.671.953 o la solicitud U.S. 2004/0213828 (que están incorporados en la presente memoria como referencia en su totalidad) se utiliza para administrar los agentes farmacéuticamente activos descritos en la presente memoria.
20

Las formas farmacéuticas de liberación inmediata o de liberación prolongada descritas en la presente memoria también pueden tomar la forma de partículas farmacéuticas fabricadas por varios métodos, como por ejemplo, pero no limitados a homogeneización a alta presión, molienda con bolas en húmedo o en seco, o precipitación de pequeñas partículas (p. ej., Ngimat de NanoSpray). Otros procedimientos útiles para preparar una formulación en polvo adecuados son la preparación de una solución de los principios activos y excipientes, seguida de precipitación, filtración y pulverización, o seguida de eliminación del disolvente por liofilización, seguida de pulverización del polvo en el tamaño de partícula deseado. En un caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 3-1000 µM, tal como como 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 o 1.000 µM. En otro caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 10 a 500 µM. En otro caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 50 a 600 µM. En otro caso, las partículas farmacéuticas tienen un tamaño final de 100 a 800 µM. Estas formas farmacéuticas pueden incluir partículas de liberación inmediata en combinación con partículas de liberación controlada en una proporción suficiente útiles para administrar las dosis deseadas de agentes activos. Por ejemplo, las partículas de liberación inmediata pueden comprender aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales, y las partículas de liberación controlada puede comprender aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona u oxycodona o una de sus sales, y alrededor de 325 mg de acetaminofeno o una de sus sales.
30
35
40

En otro caso, los agentes son liberados de un comprimido con varias capas que comprende al menos una primera capa, una segunda capa y una tercera capa. En donde, las capas que contienen un agente farmacéuticamente activo pueden estar opcionalmente separadas por uno o más capas de materiales inertes. En un caso, las capas que contienen un agente farmacéuticamente activo tienen velocidades similares de liberación, p. ej., todas son de liberación inmediata o todas son de liberación controlada. En un caso alternativa las capas tienen diferentes velocidades 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, el comprimido con varias capas comprende al menos tres capas, cada una de las cuales contiene un agente diferente, como por ejemplo: la capa uno contiene prometazina o una de sus sales; la capa dos comprende hidrocodona u oxycodona o una de sus sales; y la capa tres comprende acetaminofeno o una de sus sales. En este caso, la capa de prometazina puede ser de liberación inmediata, mientras que las otras dos capas pueden ser de liberación controlada.
45
50

Forma farmacéutica transdérmica

Se describe también en la presente memoria un método de uso y un sistema para la administración transdérmica de uno o más agentes farmacéuticamente activos en un sujeto. En un caso una porción de la piel de un sujeto se sella con una capa de película delgada de un material de base para ocluir la piel y transportar una dosis deseada de al menos un agente farmacéuticamente activo a través de una capa, que puede ser de un sistema que controla la velocidad en contacto con la capa delgada. El sistema que controla la velocidad puede ser una membrana delgada que controla la velocidad interpuesta entre uno o más agentes y la capa delgada. En otro caso, un depósito administra al menos un agente farmacéuticamente activo a la capa para la administración a un sujeto. En algunos casos, los agentes farmacéuticamente activos a los que se administra son: un analgésico opiode, un analgésico no
55
60

opioide y un antihistamínico; o una de sus sales, solvatos, o profármacos farmacéuticamente aceptables; uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

En un caso, el sistema o depósito controlador de la velocidad comprende al menos un agente farmacéuticamente activo a administrar, se dispersa en un material de base y está contenido dentro de un sistema de depósito. En un caso al menos un agente farmacéuticamente activo se disuelve en el material de base. En otro caso al menos un agente farmacéuticamente activo se dispersa uniformemente en el material base. En otro caso, el sistema o depósito controlador de la velocidad comprende micropartículas de al menos un agente farmacéuticamente activo a administrar en suspensión en un material de base y contenidas dentro de un sistema de depósito. En un caso, el material de base es un material viscoso. El sistema de depósito puede comprender una membrana de superficie macroporosa, que no controla la velocidad con un soporte impermeable a formar un depósito o sistema similar a un parche de área de la membrana de superficie deseada de la piscina con la superficie de la membrana colocada sobre y en contacto con la delgada capa, oclusiva y viscosa sobre la piel. La delgada capa viscosa puede recubrirse o colocarse sobre la piel varias veces, y el sistema de parche colocarse encima de la delgada capa, viscosa o la capa viscosa formarse *in situ* por exudación a través de la membrana cuando el sistema de parche o de depósito se coloca en posición en la piel. En un caso el sistema de depósito de parche o depósito se mantiene generalmente en una posición transdérmica mediante el empleo de una capa adhesiva periférica sobre el parche o depósito. En un caso, la superficie o el área de transporte de la membrana se recubre antes de su uso con una tapa extraíble, tal como una tira desprendible de material de hoja impermeable. En otro caso, las microcápsulas contienen un fármaco para administración pueden ponerse en suspensión en un material de base viscoso, y extenderse luego la composición como una capa sobre la piel del usuario con o sin un material de recubrimiento.

En otros casos las patentes de EE.UU. nº 4.906.463; nº 4.588.580; nº 4.685.911, nº 4.626.539, nº 4.834.978 y nº 5.635.204 describen parches transdérmicos útiles que pueden utilizarse para poner en práctica métodos y composiciones descritos en la presente memoria, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

En un caso, las composiciones se administran a un sujeto mediante un parche transdérmico.

Forma farmacéutica de supositorio

En otro caso, las composiciones están en forma de supositorio. En un caso, el supositorio es útil para administración vaginal o rectal. En algunos casos, el supositorio es efervescente.

En algunos casos el material de base de supositorio contiene medios hidrófobos o hidrófilos, cada uno de los cuales puede fundirse a la temperatura corporal. En un caso, el material de base del supositorio usado puede ser manteca de cacao o un material similar. En otro caso, el material de base del supositorio puede ser un polímero húmedo que se mezcla a continuación con uno o más agentes farmacéuticamente activos y se comprime en la forma deseada. En un caso al menos un agente farmacéuticamente activo se disuelve en el material de base del supositorio. En otro caso al menos un agente farmacéuticamente activo se dispersa uniformemente en el material de base del supositorio. En otro caso, el material de base de supositorio comprende micropartículas de al menos un agente farmacéuticamente activo para administrarse en suspensión en el material de base del supositorio. En algunos casos (tales como los supositorios vaginales), el supositorio es efervescente. En algunos casos las propiedades efervescentes se imparten con el fin de mejorar las propiedades de disgregación rápida del supositorio.

En otros casos las patentes de EE.UU. nº 4.265.875 y 4.853.211 describen supositorios útiles que pueden utilizarse para la práctica de los métodos y composiciones descritos en la presente memoria, que están incorporados en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Formas farmacéuticas de protección contra adicciones

Agentes con efectos secundarios

En un caso, las presentes composiciones pueden proteger contra la adicción del agente analgésico opioide. Por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria puede comprender además una cantidad eficaz de un agente con efecto secundario o agente antagonista que reduce o elimina uno o más de los siguientes: (1) la capacidad del agente analgésico opioide para producir el tipo de dependencia física en la que la abstinencia provoca angustia suficiente para provocar un comportamiento de búsqueda de drogas; (2) la capacidad de suprimir síntomas de abstinencia causados por la retirada del agente analgésico opioide; y (3) la inducción de euforia. Los agentes con efectos secundarios útiles incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de los opioides. Cuando hay una posibilidad de una sobredosis, entonces puede emplearse un antídoto del agente analgésico opioide como agente con efecto secundario.

La frase "agente de efecto secundario" también pretende abarcar todas las sales farmacéuticamente aceptables del agente con efecto secundario.

Antagonistas opioides que pueden emplearse como agente con efecto secundario incluyen, pero no se limitan a, naloxona, naltrexona, nalmefeno, ciclazacina, levalorfan, o una de sus sales, y una de sus mezclas. En determinados casos, el antagonista opioide es naloxona, naltrexona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos, el agente opioide y el antagonista opioide están presentes en una relación de antagonista opioide a agente opioide (analgésico) que es eficaz como analgésico cuando la combinación se administra por vía oral, pero que es repelente en un sujeto físicamente dependiente. De esta manera, el producto combinado (antagonista/agonista) podría, en esencia, ser terapéutico para una población (pacientes con dolor), mientras que es inaceptable (repelente) en una población diferente (p. ej., sujetos físicamente dependientes) cuando se administra por vía oral a la misma dosis o a una dosis mayor que la dosis recetada habitualmente, p. ej., aproximadamente 2-3 veces la dosis recetada habitualmente del opioide. Por lo tanto, la forma farmacéutica oral tendría menos potencial para la adicción por vía parenteral así como por vía oral. En un caso donde el opioide es hidrocodona u oxycodona o una de sus sales y el antagonista es naltrexona o una de sus sales, la relación de naltrexona o una de sus sales a hidrocodona o una de sus sales es de aproximadamente 0,02-0,35:1 en peso, y en algunos casos desde aproximadamente 0,05-0,2:1 en peso. En un caso, la relación de naltrexona o una de sus sales está en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 mg por 15 mg de hidrocodona o una de sus sales. En otro caso, la relación de naltrexona o una de sus sales está en una cantidad de aproximadamente 0,75 mg a aproximadamente 3 mg por 15 mg de hidrocodona o una de sus sales. En otro ejemplo donde el antagonista opioide es naltrexona o una de sus sales y el agente opioide es hidromorfona o una de sus sales, la relación de naltrexona o una de sus sales a hidromorfona o una de sus sales puede ser de aproximadamente 0,14:1 a aproximadamente 1,19:1 o de aproximadamente 0,222:1 a aproximadamente 0,889:1. En otro ejemplo donde el antagonista opioide es naltrexona o una de sus sales y el agente opioide es oxycodona o una de sus sales, la relación de naltrexona o una de sus sales a oxycodona o una de sus sales es aproximadamente 0,03:1 a aproximadamente 0,3:1, o desde aproximadamente 0,056:1 a aproximadamente 0,222:1.

En un caso, el opioide es hidrocodona, hidromorfona, oxycodona, fentanilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunos casos, un antagonista de opioide se administra en una cantidad (i) que no causa una reducción en el nivel de analgesia obtenido de la forma farmacéutica tras la administración oral a un nivel no terapéutico y (ii) que proporciona al menos una experiencia "repelente" levemente negativa, en sujetos físicamente dependientes (p. ej., el síndrome de abstinencia precipitada) cuando los sujetos intentan tomar al menos el doble de la dosis recetada habitualmente de una vez (y a menudo 2-3 veces esa dosis o más), en comparación con una dosis comparable del opioide sin el antagonista opioide presente. En determinados casos, una cantidad de naltrexona o una de sus sales se incluye en la forma farmacéutica oral y se refuerza menos positivamente (p. ej., menos "deseada") para un adicto a los opioides no dependiente físicamente que una forma farmacéutica oral comparable sin el antagonista incluido. En un caso, la composición proporciona analgesia eficaz cuando se administra por vía oral.

En algunos casos, la forma farmacéutica oral puede administrarse dos veces al día o una vez al día.

La composición puede formularse como una formulación oral controlada en cualquier comprimido, comprimido recubierto o formulación de varias partículas adecuadas, conocida por los expertos en la técnica. La forma farmacéutica de liberación controlada puede incluir opcionalmente un excipiente que se incorpora en una matriz o puede aplicarse como un recubrimiento de liberación controlada.

En casos en los que el analgésico opioide es hidrocodona (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables), las formas farmacéuticas oral de liberación prolongada pueden incluir dosis de analgésico de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 60 mg de hidrocodona o una de sus sales por dosis individual. En unas formas farmacéuticas orales de liberación controlada donde la hidromorfona o una de sus sales es el opioide terapéuticamente activo, se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 64 mg de hidrocloruro de hidromorfona. Aún en otro caso, el analgésico opioide es oxycodona y las formas farmacéuticas orales de liberación controlada incluyen de aproximadamente 2,5 mg a aproximadamente 800 mg de HCl de oxycodona. Alternativamente, la forma farmacéutica puede contener cantidades equivalentes molares de otras sales de los opioides útiles en las composiciones descritas en la presente memoria.

En otros casos las patentes de EE.UU. nº 6.228.863; nº 6.475.494; nº 7.201.920, nº 7.172.767 y nº 7.201.920, describen formulaciones útiles de agente/opioide/antagonista opioide que pueden emplearse para los métodos y composiciones descritos en la presente memoria, que se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

En otro caso, uno o más agentes analgésicos no opioides, además del antagonista opioide, pueden estar incluidos en la forma farmacéutica. Dichos fármacos no opioides pueden proporcionar analgesia adicional, e incluyen, por ejemplo, aspirina; acetaminofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos ("NSAIDS"), p. ej., ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno, etc.; antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), p. ej., un morfinano como dextrometorfano o dextrorfanano, o ketamina; inhibidores de ciclooxigenasa II ("inhibidores de COX-II") y/o antagonistas del receptor de glicina.

Agentes disuasorios de toxicomanía.

En otro caso, las composiciones que comprenden un analgésico opioide protegen contra la toxicomanía comprendiendo además uno o más agentes disuasorios de toxicomanía. La elección de qué agente disuasorio de toxicomanía incluir en una composición puede variarse dependiendo de la vía de administración y del método de tratamiento previsto. Por ejemplo se pueden usar diferentes agentes disuasorios de toxicomanía junto con los mismo agentes farmacéuticamente activos dependiendo de si se formulan como una forma farmacéutica oral o una forma

farmacéutica transdérmica. Asimismo, las composiciones destinadas para el tratamiento del dolor asociado a un cáncer en un sujeto pueden comprender un agente disuasorio de toxicomanía diferente de una composición destinada a tratar el dolor asociado a cefalea en un sujeto.

5 En un caso, el agente disuasorio de toxicomanía se formula como un agente formador de gel, y comprende opcionalmente uno o más irritantes de membrana de la mucosa o irritantes del tejido del conducto nasal. En otro caso, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen una composición que comprende un analgésico, uno o más agentes formadores de gel y uno o más eméticos como se describe en la presente memoria. En otro caso, las composiciones comprenden un analgésico opioide, uno o más irritantes de membrana de la mucosa o irritantes del tejido del conducto nasal y uno o más eméticos como se describe en la presente memoria. En un caso concreto, las composiciones comprenden un analgésico, uno o más agentes formadores de gel, una o más irritantes de membrana de la mucosa o irritantes del tejido del conducto nasal y uno o más eméticos.

15 Los agentes formadores de gel adecuados incluyen compuestos que, tras entrar en contacto con un disolvente (p. ej., agua), absorben el disolvente y se hinchan, formando de esta manera una sustancia viscosa o semiviscosa que reduce de manera significativa y/o minimiza la cantidad de disolvente libre que puede contener una cantidad de fármaco disuelto y que pueden extraerse con una jeringa. El gel también puede reducir la cantidad total de fármaco extraíble con el disolvente atrapando el fármaco en una matriz de gel. En un caso, los agentes formadores de gel típicos incluyen polímeros farmacéuticamente aceptables, polímeros generalmente hidrófilos, tales como hidrogeles.

20 En algunos casos, los polímeros presentan un alto grado de viscosidad tras el contacto con un disolvente adecuado. La alta viscosidad puede aumentar la formación de geles de alta viscosidad cuando un toxicómano intenta triturar y disolver el contenido de una forma farmacéutica en un vehículo acuoso e inyectarla por vía intravenosa.

25 Más específicamente, en algunos casos, el material polimérico descrito en la presente memoria proporciona viscosidad a la forma farmacéutica cuando se manipula. En dichos casos, cuando un toxicómano tritura y disuelve la forma farmacéutica en un disolvente (p. ej., agua o solución salina), se forma un gel viscoso o semiviscoso. El aumento de la viscosidad de la solución desalienta al toxicómano de inyectar el gel por vía intravenosa o por vía intramuscular impidiendo que el toxicómano transfiera cantidades suficientes de la solución a una jeringuilla para producir un "colocón" deseado, una vez inyectado.

30 Los polímeros adecuados incluyen uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables seleccionados de cualquier polímero farmacéutico que experimente un aumento de la viscosidad tras el contacto con un disolvente. Los polímeros pueden incluir óxido de polietileno, alcohol polivinílico, hidroximetilpropil celulosa y carbómeros.

35 En otro caso, las composiciones comprenden un agente disuasorio de toxicomanía que es un irritante de las membranas mucosas o irritante del tejido del conducto nasal o de ambos. Estos irritantes están diseñados para impedir la toxicomanía mediante la administración inadecuada de una forma farmacéutica que comprende un opioide (p. ej., trituración y esnifado). En un caso, los irritantes de las membranas mucosas adecuados o irritantes del tejido del conducto nasal incluyen compuestos que generalmente se consideran farmacéuticamente inertes, sin embargo, pueden producir irritación. Dichos compuestos incluyen, pero no se limitan a los tensioactivos. En un caso, los tensioactivos adecuados incluyen lauril sulfato sódico, poloxámero, monoésteres de sorbitán y monooleatos de glicerilo. Otros compuestos adecuados se cree que están dentro del conocimiento de un médico experto en la técnica relevante, y pueden se en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Ed. (2003).

40 En un caso, el irritante puede estar presente en cantidad de 1-10 por ciento toxicómano en peso sobre respecto al sólido, tal como de aproximadamente 1 a 5 por ciento en peso sobre una base sólida. En otro caso, la cantidad de irritante puede estar presente en una cantidad de 1 a 3 por ciento en peso.

45 En otro caso, el agente irritante puede impedir la toxicomanía de una forma farmacéutica cuando un posible toxicómano manipula una forma farmacéutica descrita en la presente memoria. Específicamente, en dichos casos, cuando un toxicómano tritura la forma farmacéutica, el irritante queda expuesto. El irritante desalienta la inhalación de la forma farmacéutica triturada produciendo dolor y/o irritación de la membrana mucosa y/o del tejido del conducto nasal del toxicómano. En un caso, el irritante desalienta la inhalación (p. ej., por inhalación a través de la nariz) produciendo dolor y/o irritación del tejido conducto nasal del toxicómano.

50 En un caso, las composiciones descritas en la presente memoria comprenden uno o más irritantes de las membranas de las mucosas que producen irritación de las membranas de las mucosas situadas en cualquier lugar o en el cuerpo, incluidas las membranas de la boca, los ojos y los intestinos. Dichas composiciones pueden impedir la toxicomanía por vía oral, intraocular, rectal o vaginal.

55 En otro caso, las composiciones comprenden un agente disuasorio de toxicomanía que es un agente emético o que provoca vómitos. En un caso, el agente emético puede ser un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable que sólo provoca vómitos después de ingerir una determinada cantidad umbral. En otro caso, el emético puede ser un emético farmacéuticamente activo.

En un caso, la cantidad de emético presente en las composiciones descritas en la presente memoria puede estar relacionada directamente con la cantidad de fármaco en la composición. Por lo tanto, al controlar la cantidad del compuesto emético en la composición, puede evitarse el vómito si se siguen las indicaciones de la receta

normales. Sin embargo, si se produce una sobredosis por la ingestión de más de una cantidad recetada de un fármaco en una composición descrita en la presente memoria, la cantidad de emético ingerido puede exceder la cantidad umbral necesaria para provocar vómitos.

5 En algunos casos, la cantidad umbral de emético para provocar vómitos puede alcanzarse cuando las indicaciones de la receta normales aumentan inapropiadamente por factores de 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 veces, o más. Por lo tanto, en algunos casos, la cantidad de emético presente en una composición descrita en la presente memoria es una cantidad tal que la cantidad de emético ingerida no excede de la cantidad umbral necesaria para provocar vómitos hasta que un sujeto ingiere 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o más veces la cantidad de fármaco normalmente recetada. En algunos casos, la emesis puede impedir la muerte o enfermedad grave en el sujeto.

10 En un caso, el emético es sulfato de zinc. El sulfato de zinc es un excipiente, que puede provocar vómitos cuando se ingieren más de aproximadamente 0,6 a 2,0 g, por lo general más de aproximadamente 0,6 g, o aproximadamente 5 a 25 por ciento en peso respecto al sólido, más en general aproximadamente 5 a 10 por ciento en peso. Por consiguiente, las composiciones descritas en la presente memoria pueden diseñarse fácilmente para provocar vómitos si se supera una dosis recetada y/o si las indicaciones de la receta no se siguen para formas farmacéuticas que contienen una composición descrita en la presente memoria. Generalmente, los casos adecuados incluyen menos de aproximadamente 0,6 a 2,0 g de sulfato de zinc.

15 Por ejemplo, una forma farmacéutica puede provocar vómitos sólo después de ingerir un número predeterminado de formas farmacéuticas (tal como, 4, 5, 6 o más), en este caso la cantidad de sulfato de zinc en cada forma farmacéutica no debe exceder de aproximadamente 0,19 g. Por lo tanto, si se ingieren tres formas farmacéuticas, la cantidad de emético puede ser 0,57 g, que es menor que una cantidad umbral típica del emético específico. Sin embargo, si se ingiere una cuarta forma farmacéutica que tiene 0,19 g. de sulfato de zinc, la cantidad de emético excede la cantidad umbral, y se provocan vómitos.

20 En otro caso, las composiciones comprenden una cantidad eficaz de un agente disuasorio de toxicomanía que provoca eritema, (es decir, eritema cutáneo, incluido eritema cutáneo de uno o más de: la cara, el cuello, el pecho, la espalda y el tronco y las piernas) y/o picazón y/o malestar y/o dolor temporal (un agente productor de eritema/dolor o un agente productor de eritema), y/o prurito generalizado, y/o calor intenso, y/o escalofríos cuando se administra en una cantidad umbral o por encima de ella.

25 Con respecto a los agentes productores de eritema, incomodidad y dolor, una cantidad umbral es una cantidad por debajo del cual no hay efectos secundarios o por debajo de la cual un sujeto pueden experimentar un efecto beneficioso.

30 En un caso, el agente productor de eritema o de picazón o de dolor es un fármaco. En determinados casos, el fármaco puede adquirirse por "venta sin receta" y en determinados casos, el medicamento de "venta sin receta" es una vitamina. Aún en otro caso, la vitamina es niacina. En otro caso, la presente invención incluye vitaminas.

35 Por consiguiente, en un caso, la cantidad de agente productor de eritema, picazón o dolor presente en una composición descrita en la presente memoria puede estar relacionada directamente con la cantidad de fármaco en la composición. Por lo tanto, controlando la cantidad de agente productor de eritema, picazón o dolor en la composición, puede evitarse el eritema, el picazón o el dolor si se siguen las indicaciones normales de la receta. Sin embargo, si se produce una sobredosis al ingerir más de la cantidad recetada de un medicamento en una composición descrita en la presente memoria (p. ej., al ingerir más de la dosis recetada), la cantidad total de agente productor de eritema, picazón o dolor puede exceder, en determinados casos, la cantidad umbral necesaria para producir eritema, picazón o dolor produciendo con ello eritema, picazón o dolor.

40 En un caso, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluye aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg del agente productor de eritema, picazón o dolor. Aún en otro caso, una composición comprende aproximadamente 15 mg a aproximadamente 150 mg de un agente productor de eritema, picazón o dolor. En otro caso, una composición comprende 15, 30, 45, 60, 75, 90 o 105 mg de un agente productor de eritema, picazón o dolor inductor. En un caso, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria incluyen un agente productor de eritema, picazón o dolor en una cantidad de aproximadamente 1% a 25%, por lo general de aproximadamente 3% a 15%, más en general de aproximadamente 1%, 3%, 6%, 9%, 12%, 15% o 20% en peso, incluido o excluido el peso de cualquier analgésico y/u otro fármaco sensible a toxicomanía.

45 En algunos casos de formas farmacéuticas que tienen una capa o formulación de liberación controlada, la cantidad de agente productor de eritema (y en otros casos, la cantidad de cualquier componente disuasorio de toxicomanía o antagonista opioide descrito en la presente memoria), puede ser superior a la cantidad umbral presente en una forma de liberación inmediata. Esto es porque en las formulaciones de liberación controlada, la cantidad de fármaco que es sensible a la toxicomanía es generalmente mayor que en una formulación de liberación inmediata y el agente productor de eritema (u otro componente disuasorio de toxicomanía) se vuelve biodisponible a una velocidad menor que la de la forma de liberación inmediata. Por lo tanto, la cantidad de componente disuasorio de toxicomanía que es biodisponible por lo general también se mantiene por debajo de la cantidad suficiente para producir un efecto disuasorio de toxicomanía. Sin embargo, si la forma farmacéutica se manipula (p. ej., por molienda, masticación o trituración), una gran parte del componente disuasorio de toxicomanía se vuelve inmediatamente biodisponible, produciendo así uno o más efectos disuasorios de toxicomanía.

60

Ejemplos de agentes disuasorios de toxicomanía que se pueden emplear en las composiciones descritas en la presente memoria se describen en las Solicitudes de Patente de Estados Unidos n°: US20060177380A1; n°: US20060110327A1 y n°: US20070231268A1.

Disuasión de toxicomanía por modificación química de agentes activos

5 En otro caso, las composiciones comprenden un agente opioide que está conjugado a un resto químico. El resto químico puede ser cualquier sustancia química que pueda unirse al agente opioide de una manera que haga farmacológicamente inactivo. Los analgésicos y estimulantes producen sus efectos farmacológicos mediante la unión a receptores específicos o proteínas de fijación. La unión de determinados restos químicos, por tanto, puede evitar que la sustancia activa se una a su(s) receptor(es) o al sitio de reconocimiento en su proteína de fijación. Además, sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la modificación covalente evita el efecto farmacológico impidiendo al fármaco cruzar la barrera hematoencefálica. La unión del resto químico al agente opioide también puede impedir o retrasar sustancialmente la absorción del compuesto, especialmente cuando el compuesto se administra por vías distintas de la administración oral.

10 En un caso de la invención, el resto químico se une al agente opioide de una manera en la que no se libera fácilmente por condiciones que se encuentran en la boca (saliva), la cavidad intranasal, la superficie de los pulmones o en el suero. Las condiciones ácidas extremas encontradas en el estómago no están presentes en otros lugares en los seres humanos. Por lo tanto, cualquier mecanismo de liberación dependiente del ácido se producirá solamente después de la administración oral. Aunque, enzimas de degradación están presentes en los ambientes antes mencionados, no están presentes generalmente en las altas concentraciones que se encuentran en los intestinos. Por lo tanto, la liberación del agente opioide por escisión enzimática no se producirá rápidamente cuando se administran nuevos compuestos por vías distintas de la administración oral.

15 En otro caso de la invención, el agente opioide está unido a un polímero de serina (u otro aminoácido que contiene una cadena lateral con hidroxilo p. ej., treonina, tirosina) por grupos hidroxilo en la cadena lateral. Alternativamente, la unión es a un polímero de ácido glutámico por el grupo carboxilo del carbono delta del ácido glutámico. Los enlaces (carbonato) del éster resultante pueden ser hidrolizados por lipasas (esterasas) encontradas en el intestino delgado. Las esterasas no están presentes en grandes concentraciones en la saliva o en las superficies de la mucosa de la cavidad nasal, los pulmones o la cavidad oral. Así, los agentes opioides unidos al ácido poliglutámico por este método no serían liberados rápidamente por la saliva o cuando se administran por vía intranasal o por inhalación.

20 En otro caso de la invención, el agente opioide está unido a un oligopéptido, que puede constar de uno a cinco aminoácidos. En un caso adicional de la invención, los aminoácidos son una mezcla heterogénea de los veinte aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos hidrófilos tenderán a evitar la absorción pasiva del conjugado del péptido analgésico a través de las membranas nasales. En un caso de la invención estos aminoácidos hidrófilos están incluidos en el oligopéptido. En otro caso de la invención estos aminoácidos lipófilos están unidos más cerca al analgésico para una estabilidad óptima. Tanto las propiedades lipófilas como las hidrófilas (es decir, anfífilas) pueden satisfacerse con entre tres y cinco aminoácidos. En un caso adicional de la invención el oligopéptido que está unido al analgésico puede ser un tripéptido anfífilo.

25 Los aminoácidos/oligopéptidos anfífilos pueden contener (i) aminoácidos hidrófobos, situados en posiciones junto al agente activo para proporcionar una mayor estabilidad; (ii) secuencias de aminoácidos diseñadas para ser escindidas por enzimas intestinales (p. ej. pepsina, tripsina, quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasas A y B, etc.) proporcionan mayor biodisponibilidad; (iii) péptidos con más de tres aminoácidos para mayor estabilidad, aumento de la lucha contra la toxicomanía p. ej. menos permeabilidad de la membrana, y digestión intestinal posiblemente más eficaz p. ej. las principales enzimas intestinales se dirigen a proteínas y polipéptidos, (iv) o una de sus mezclas. En un caso, la parte portadora del conjugado está diseñada para la escisión intestinal.

30 En otro caso, la especificidad de escisión se refiere a la pepsina y/o quimiotripsina. Los ejemplos de excipientes incluyen XXXAA o XXAAA, donde X se selecciona entre cualquier aminoácido, excepto Arg, Lys, His, Pro y Met y A se selecciona entre Tyr, Phe Trp o Leu. Ejemplos de otros excipientes se seleccionan de entre XXXPheLeu en donde X es Glu; XXXPheLeu en donde X es Gly; XXPheLeuLeu en donde X es Glu; y XXPheLeuLeu la que X es Gly.

35 En otro caso, la especificidad de escisión se refiere a la tripsina. Los ejemplos de más excipientes incluyen XXXAA o XXAAA en donde X es cualquier aminoácido excepto Pro y Cys y A es Arg o Lys. Ejemplos de aún más excipientes se seleccionan de entre XXXArgLeu en donde X es Glu; XXXArgLeu en donde X es Gly; XXArgLeuLeu en donde X es Gly; XXXArgLeuLeu en donde X es Gly.

40 Ejemplos de modificaciones químicas a agentes opioides que se pueden usar en las composiciones descritas en la presente memoria se describen en la solicitud de patente U.S. n°: 20050080012.

45 En otro caso, uno o más agentes activos reductores de efectos secundarios además del agente antagonista opioide o componente disuasorio de toxicomanía, puede incluirse en la forma farmacéutica. Los agentes activos reductores de efectos secundarios incluyen pero no se limitan a prometazina, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón, tropisetrón, palonosetrón, domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida, alizaprida,

ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, hidroxizina, cannabis, dronabinol, nabilona, midazolam, lorazepam, hioscina, dexametasona, trimetobenzamida, emetrol y propofol.

Aditivos

5 Las presentes composiciones pueden comprender además aditivos adecuados, incluidos, pero no limitados a, diluyentes, aglutinantes, tensioactivos, lubricantes, fluidificantes, materiales de recubrimiento, plastificantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes o materiales farmacéuticamente inertes. Ejemplos de diluyentes comprenden, 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 tal como lactosa, D-manitol y similares; diluyentes inorgánicos, tales como gel de hidróxido de aluminio anhidro, carbonato de calcio precipitado, 10 aluminometasilicato de magnesio, fosfato de calcio dibásico y similares.

Ejemplos de aglutinantes incluyen, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, povidona, dextrina, pululano, hidroxipropil almidón, alcohol polivinílico, goma arábica, agar-agar, gelatina, tragacanto, macrogol y similares.

15 Ejemplos de tensioactivos incluyen, por ejemplo, ésteres de sacarosa de ácidos grasos, estearato de polioxilo, polioxietileno aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno polioxipropilenglicol, sesquioleato de sorbitán, trioleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, polisorbato, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato sódico, lauromacrogol y similares.

Ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, estearato de calcio, estearato de magnesio, talco y similares.

20 Los ejemplos de fluidificantes incluyen, por ejemplo, gel de hidróxido de aluminio anhidro, silicato de magnesio y similares.

Ejemplos de materiales de recubrimiento incluyen, por ejemplo, hidroximetilpropilcelulosa 2910, metacrilato de aminoalquilo copolímero E, dietilaminoacetato de polivinilacetato, macrogol 6000, óxido de titanio y similares. Ejemplos de plastificantes incluyen, por ejemplo, citrato de trietilo, triacetina, macrogol 6000 y similares.

25 Administración

Se describen en la presente memoria procedimientos para impedir efectos secundarios tales como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, picazón, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, dolor abdominal, hemorragia o hematoma infrecuentes, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC, o depresión respiratoria en un sujeto receptor, o en necesidad de, 30 terapia analgésica con opioides. La prevención de un efecto secundario puede conseguirse mediante la administración de una cantidad eficaz de prometazina u otro antihistamínico con el agente o agentes analgésicos elegidos. En un caso, la invención proporciona métodos para tratar el dolor, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, una agente estimulante. En un caso, el agente analgésico no opioide es acetaminofeno. En otro caso, el agente que reduce un efecto secundario es prometazina. En otro caso, la invención proporciona métodos para el tratamiento del dolor, que comprenden 35 administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y opcionalmente un agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para el tratamiento del dolor, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para tratar el dolor, que comprenden 40 administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, una agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para el tratamiento del dolor, que comprenden 45 administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante.

La administración puede continuar sólo durante un tiempo relativamente corto en el caso de una enfermedad aguda que requiere tratamiento con opioides o durante largos períodos en el caso de enfermedades que requieren el 50 empleo crónico de analgésicos opioides. La administración de analgésicos puede depender de la afección a tratar, la percepción individual del dolor por el sujeto y el empleo del opioide en un programa de tiempo establecido como profiláctico para impedir la aparición de dolor o según sea necesario en respuesta al dolor percibido. La opción de seleccionar una dosis de una composición que contiene una cantidad adecuada de prometazina puede depender de la extensión y gravedad de los efectos secundarios como náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones 55 en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de de garganta, dolor abdominal, hemorragia o hematoma infrecuentes, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria en un sujeto, de la sensibilidad a los compuestos reductores de efectos secundarios tal como prometazina en un sujeto, de la probabilidad de la pérdida de medicación en sujetos vómitos, y/o en función de las necesidades en respuesta a los efectos secundarios percibidos. La dosis puede ser evaluada por un profesional que receta 60 evaluando al sujeto, la enfermedad tratada, el analgésico que se emplea, la dieta y la duración prevista de la terapia.

En un caso, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporciona un método para tratar a un sujeto que padece o es propenso al dolor, que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una composición que comprende una cantidad eficaz de un primer componente que es un analgésico no opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, una cantidad eficaz de un segundo componente que es un analgésico no opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad eficaz de un tercer componente que es un antihistamínico.

En otro caso, se proporciona un método para tratar a un sujeto que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición que comprende: una cantidad eficaz de un primer agente farmacéuticamente activo que es un analgésico opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; una cantidad eficaz de un segundo agente farmacéuticamente activo que es un analgésico no opioide, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y una cantidad eficaz de un tercer agente farmacéuticamente activo que es un antihistamínico o un antiemético. En un caso, al menos un efecto secundario son náuseas, vómitos, otros trastornos gástricos, erupciones en la piel, reacciones alérgicas tales como hinchazón, dificultad respiratoria, cierre de la garganta, picazón, dolor abdominal, hemorragia o hematoma infrecuentes, erupciones en la piel, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. En un caso, el analgésico no opioide es acetaminofeno o uno de sus análogos. En un caso, el antihistamínico es prometazina. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona. En otro caso, el analgésico opioide es oxycodona. En otro caso, la invención proporciona métodos para impedir o mejorar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente que reduce efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En un caso, el agente analgésico no opioide es acetaminofeno. En otro caso, el agente que reduce un efecto secundario es prometazina. En otro caso, la invención proporciona métodos para impedir o mejorar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para impedir o mejorar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para impedir o mejorar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, la invención proporciona métodos para impedir o mejorar un efecto secundario relacionado con la administración de un analgésico, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un agente analgésico opioide, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante.

En otro caso, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan un método para impedir un efecto secundario tal como náuseas, vómitos y una erupción cutánea en un sujeto que recibe o necesita terapia con opioides mediante la administración de una cantidad eficaz de acetaminofeno o uno de sus análogos y prometazina con el agente analgésico opioide. En un caso, el analgésico opioide es hidrocodona. En otro caso, el analgésico opioide es oxycodona. En un caso, la administración de una composición que comprende un analgésico no opioide y un antihistamínico aumenta la reducción o eliminación de los efectos secundarios relacionados con un analgésico opioide. Por ejemplo, la adición de prometazina y el acetaminofeno/ibuprofeno reduce o elimina un efecto secundario relacionado con un analgésico opioide de manera sinérgica.

Se cree que la administración de una composición descrita en la presente memoria se traduciría en el tratamiento del sujeto que comprende la eliminación o reducción de un efecto secundario relacionado con analgésicos (p. ej., opioides) y aumenta los usos beneficiosos de dichos analgésicos. De otro modo dicho efecto secundario puede hacer intolerable la administración de determinados analgésicos, debido a, por ejemplo, vómitos, náuseas y erupciones en la piel. Por lo tanto, varios casos de los métodos de la invención están dirigidos a poblaciones destinatarias de sujetos que son propensos a dicho(s) efecto(s) secundario(s), permitiendo así que dichos sujetos se beneficien de los efectos de alivio del dolor a base de analgésicos, cuya administración sería de otro modo intolerable.

Por ejemplo, al reducir el riesgo de vomitar, se reduce al mínimo el riesgo de que el sujeto pierda los analgésicos (y que pierda los efectos beneficiosos de alivio del dolor de los analgésicos) al vomitar. Además, la administración se puede ajustar para proporcionar la dosis de compuesto reductor de efectos secundarios para que coincida con la ingestión de analgésicos del sujeto sin la intervención separada por profesionales de atención sanitaria. La adición de uno o más agentes activos adicionales, tales como prometazina, a las presentes composiciones se cree que se traduce en una composición que tiene potencial reducido de toxicomanía y remisión.

Vías de administración

En varios casos, los agentes activos se formulan para ser administrados mediante formas farmacéuticas orales (p. ej., comprimidos, cápsulas, geles, piruletas), inhalaciones, aerosoles nasales, parches, absorbentes de geles, líquidos, tanatos líquidos, supositorios, inyecciones, goteos I.V., otros métodos de administración, o una de sus

combinaciones para tratar sujetos. La administración puede realizarse de varias maneras, incluidas, pero no limitadas a vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, intraóptica, transdérmica, tópica (p. ej., geles, pomadas, lociones, cremas, etc.), por vía intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar (p. ej., la tecnología inhalable AERx® disponible en el mercado de Aradigm, o Inhance, sistema de administración pulmonar disponible en el mercado de Inhale Therapeutics), vaginal, parenteral, rectal o intraocular.

Para preparar las presentes composiciones, puede mezclarse una cantidad eficaz de agentes activos con un excipiente adecuado farmacéuticamente aceptable. Tras la mezcla de los compuestos, la composición resultante puede ser un sólido, un semisólido, una solución, suspensión, o una emulsión. Dichas composiciones pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las formas de las composiciones resultantes pueden depender de varios factores, como por ejemplo el modo deseado de administración y la solubilidad de los compuestos en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz de los analgésicos es suficiente para reducir o aliviar el dolor. En un caso de la invención, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide (p. ej., hidrocodona/oxicodona), un agente analgésico no opioide (p. ej., acetaminofeno) y un agente antihistamínico (p. ej., prometazina). En otros casos, la administración comprende la administración de un antihistamínico (p. ej., prometazina) por separado, antes de, o durante la administración de las formulaciones analgésicas descritas en la presente memoria (p. ej., que comprende hidrocodona y acetaminofeno). En otro caso, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y un agente estimulante. En otro caso, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide, un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico no opioide, un agente barbitúrico, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante. En otro caso, los componentes de las presentes composiciones son al menos un agente analgésico opioide, un agente que reduce los efectos secundarios del agente analgésico opioide y, opcionalmente, un agente estimulante.

Tratamiento o prevención del dolor

Las presentes composiciones y métodos son útiles para tratar o impedir el dolor. Por consiguiente, se describen métodos para tratar o impedir el dolor, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición de la invención. El dolor tratable o prevenible comprende, pero no se limita a, dolor relacionado con el cáncer, dolor crónico o agudo, dolor por cefalea, jaqueca, cefalea crónica, procedimiento quirúrgico, lesión física aguda o crónica, fractura ósea o lesiones por aplastamiento, lesión de la médula espinal, enfermedad inflamatoria (p. ej., pancreatitis), enfermedades no inflamatorias con dolor neuropático o disfuncional, o una de sus combinaciones.

Para proporcionar una composición de presente invención a un sujeto que lo necesita se emplean varios métodos de administración de fármacos conocidos en la técnica o descritos en la presente memoria.

En algunos casos, se describen métodos de tratamiento o prevención que comprenden administración de una composición de la invención para tratar o impedir el dolor. En algunos casos, el dolor tratable o impeditivo mediante la administración de una composición de la invención incluye pero no se limita al dolor por cefalea, y/o síntomas relacionados con la cefalea como se describe además en la presente memoria a continuación.

Tratamiento o prevención de la cefalea

Las presentes composiciones y métodos son útiles para tratar o impedir una cefalea. Las cefaleas que se pueden impedir o tratar incluyen, pero no se limitan a los dolores de cabeza por migraña (con o sin aura), cefaleas en racimo, cefaleas crónicas, cefaleas tensionales, hemicránea continua, persistente nueva diaria, cefaleas tensionales crónicas o una cualquiera de sus combinaciones. En un caso, un método para tratar o impedir una cefalea comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición de la invención. Cada una de dichas composiciones se describe completamente en la presente memoria.

Tanto las migrañas como las cefaleas en racimo son importantes, muy conocidas y los problemas médicos ampliamente estudiados. En muchos casos, incapacitan completamente un paciente durante la cefalea. Sus casos fisiológicos, factores causantes y agravantes y los tratamientos actuales se exponen en detalle en numerosos artículos científicos, y en los libros de texto médicos completos, tales como *Headache in Clinical Practice* (editado por S. Silberstein *et al.*, Oxford Univ. Press, 1998); *The Headaches*, por J. Olesen; y *Headache Disorders: A Management Guide for Practitioners*, por A. Rapoport y F. Sheftell (W. B. Saunders, Filadelfia, 1996). Además, diversas definiciones, categorías y normas de diagnóstico se definen por criterios normalizados que han sido aprobados y publicados por la International Headache Society (IHS), que fueron publicados como un suplemento de la revista *Cephalalgia* (*Cephalalgia* 2004; 24 Supl. 1:9-160).

En un caso una composición de la invención se administra a un sujeto para tratar, eliminar o impedir al menos un síntoma de cefalea. Una cantidad eficaz es una dosis suficiente para reducir al menos un síntoma relacionado con una cefalea. Los síntomas de cefalea incluyen: (1) la frecuencia, que puede evaluarse en un lapso de tiempo, tal como el número de dichas cefaleas a la semana, al mes o al año; (2) la duración, que evalúa (normalmente en

horas) cuánto dura una cefalea, desde el momento en que comienza a desarrollar una jaqueca o cefalea histamínica, hasta que se ha resuelto; y (3) la gravedad (también denominada intensidad), que se basa en estimaciones subjetivas de la gravedad o la intensidad del dolor o de otros síntomas (tales como náuseas) sufrido por los pacientes durante dichas cefaleas. En un caso, una composición se utiliza en un método para reducir la frecuencia, la duración o la gravedad de una cefalea que se puede impedir o tratar.

Tratamiento o prevención de la fotofobia

Se describen métodos para tratar o impedir la fotofobia, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una composición de la invención. En un caso, la composición comprende una cantidad eficaz de cada uno de los siguientes: un analgésico opioide y un antiemético, como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. En un caso, el agente antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y el analgésico opioide es hidrocodona, oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso adicional, la composición está en forma de un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En otro caso, la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y la capa de liberación controlada comprende hidrocodona, oxicodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso adicional, la fotofobia está relacionada con una jaqueca.

En otro caso, la invención proporciona métodos para tratar o impedir la fotofobia, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una composición que comprende una cantidad eficaz de un triptán y una cantidad eficaz de un antiemético. En un caso adicional, el triptán es un sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el antiemético es prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un caso, la sal de sumatriptán es succinato de sumatriptán.

Aún en un caso adicional, la composición está en forma de un comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En otro caso de la invención, la capa de liberación controlada comprende sumatriptán o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Ejemplos

El ejemplo 278 es un ejemplo de la invención y los demás ejemplos son ejemplos comparativos.

Ejemplo 1

Ejemplo de una composición analgésica que comprende bitartrato de hidrocodona, acetaminofeno e hidrocloreuro de prometazina

Composición analgésica A

Agentes	mg/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	7,5 mg
Acetaminofeno	325 mg
Hidrocloreuro de prometazina	12,5 mg

Ejemplo 2

En un ejemplo, la composición del ejemplo 1 se formula en forma de un comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata que comprende 12,5 mg de hidrocloreuro de prometazina y que tiene una capa de liberación controlada que comprende 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 325 mg de acetaminofeno.

Ejemplo 3

La composición del ejemplo 1 se administra por vía oral con agua a un sujeto que tiene una tendencia para presentar efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. Dichos sujetos, tras tomar la composición expuesta en el ejemplo 1 recibirán una cantidad eficaz de prometazina en su torrente sanguíneo. La prometazina reducirá los efectos secundarios que si no presentaría dicha población destinataria.

Ejemplo 4

Ejemplo de una composición analgésica que comprende hidrocloreuro de oxicodona, acetaminofeno e hidrocloreuro de prometazina

Composición analgésica B

Agentes	mg/comprimido
HCl de oxicodona	5 mg o 7,5 mg
Acetaminofeno	325 mg
Hidrocloreuro de prometazina	12,5 mg

Ejemplo 5

En un ejemplo, la composición del Ejemplo 4 está en forma de un comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata que comprende 12,5 mg de hidrocloreto de prometazina, y que tiene una capa de liberación controlada que comprende 5 o 7,5 mg de HCl de oxicodona y 325 mg de acetaminofeno.

Ejemplo 6

5 La composición del ejemplo 5 se administra por vía oral con agua a un sujeto que tiene una tendencia a presentar efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. Dichos sujetos, tras tomar la composición expuesta en el ejemplo 5 recibirán una cantidad eficaz de prometazina que reducirá los efectos secundarios que si no presentaría dicha población destinataria.

Ejemplo 7

Ejemplo de una formulación farmacéutica de protección contra la toxicomanía que comprende bitartrato de hidrocodona, acetaminofeno e hidrocloreto de prometazina.

10 Composición analgésica C

Agentes	mg/comprimido
Bitartrato de hidrocodona	7,5 mg
Acetaminofeno	325 mg
HCl de prometazina	12,5 mg
Naltrexona	0,75 mg

Ejemplo 8

En un ejemplo, la composición del ejemplo 7 está en forma de comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata que comprende 12,5 mg de hidrocloreto de prometazina, y que tiene una capa de liberación controlada que comprende 7,5 mg de bitartrato de hidrocodona y 325 mg de acetaminofeno.

15 Ejemplo 9

20 La composición del Ejemplo 7 se administra por vía oral con agua a un sujeto que tiene una tendencia a presentar efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. Dichos sujetos, tras tomar la composición expuesta en el Ejemplo 7 recibirán una cantidad eficaz de prometazina en su torrente sanguíneo. La prometazina reducirá los efectos secundarios que si no presentaría dicha población destinataria.

Ejemplo 10

Ejemplo de una formulación farmacéutica de protección contra la toxicomanía que comprende HCl de oxicodona, acetaminofeno y HCl de prometazina.

Composición analgésica D

25 Agentes	mg/comprimido
HCl de oxicodona	5 mg o 7,5 mg
Acetaminofeno	325 mg
30 HCl de prometazina	12,5 mg
Naltrexona	0,5 mg o 0,75 mg

Ejemplo 11

En un ejemplo, la composición del ejemplo 10 está en forma de comprimido de doble capa que tiene una capa de liberación inmediata que comprende 12,5 mg de hidroclicloruro de prometazina, y que tiene una capa de liberación controlada que comprende 5 o 7,5 mg de HCl de oxicodona y 325 mg de acetaminofeno.

5 Ejemplo 12

La composición del ejemplo 10 se administra por vía oral con agua a un sujeto que tiene una tendencia a presentar efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. Dichos sujetos, tras tomar la composición expuesta en el ejemplo 10 recibirán una cantidad eficaz de prometazina en su torrente sanguíneo. La prometazina reducirá los efectos secundarios que si no presentaría dicha población destinataria.

Ejemplo 13

Ejemplo de una composición analgésica de comprimido de doble capa que comprende hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, acetaminofeno y prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un ejemplo, un comprimido de doble capa comprende: (1) una capa de liberación controlada que comprende (a) de aproximadamente 6,5 mg a aproximadamente 8,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (b) de aproximadamente 328 a aproximadamente 402 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (c) de aproximadamente 135 mg a aproximadamente 170 mg de celulosa microcristalina silicificada, (d) de aproximadamente 17 mg a aproximadamente 23 mg de hidroximetilpropilcelulosa, (e) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de estearato de magnesio, y (f) de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 4 mg de ácido esteárico; y (2) una capa de liberación inmediata que comprende (a) de aproximadamente 11 mg a aproximadamente 14 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, (b) de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 140 mg de celulosa microcristalina silicificada, (c) de aproximadamente 12 mg a aproximadamente 18 mg de croscarmelosa sódica y (d) de aproximadamente 0,8 mg a aproximadamente 1,5 mg de estearato de magnesio. En otro ejemplo, la capa de liberación controlada de un comprimido de doble capa comprende aproximadamente 7,5 mg de hidrocodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 360 mg de acetaminofeno o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 152 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 20 mg de hidroximetilpropil celulosa, aproximadamente 2,7 mg de estearato de magnesio y aproximadamente 2,7 mg de ácido esteárico; y la capa de liberación inmediata del comprimido comprende aproximadamente 12,5 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, aproximadamente 121,5 mg de celulosa microcristalina silicificada, aproximadamente 15 mg de croscarmelosa sódica y aproximadamente 1 mg de estearato de magnesio.

Composición analgésica F.1

35 Capa superior - Capa de liberación inmediata

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
HCl de prometazina	12,5 mg
Prosolve SMCC (HD90)	121,5 mg
40 Croscarmelosa sódica	15 mg
Crospovidona NF	15 mg
Avicel PH200	21,5 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Peso total de la capa superior	186,5 mg

45

Capa inferior - Capa de liberación controlada

ES 2 620 672 T3

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
-------------	--------------------------

Acetaminofeno 89,5%	360,5 mg
---------------------	----------

Bitartrato de hidrocodona	7,5 mg
---------------------------	--------

5	Celulosa microcristalina silicificada	150 mg
---	---------------------------------------	--------

Hidroximetilpropil celulosa	10 mg
-----------------------------	-------

Croscarmelosa sódica	23 mg
----------------------	-------

<u>Estearato de magnesio</u>	<u>15 mg</u>
------------------------------	--------------

Peso total de la capa inferior	566 mg
--------------------------------	--------

10

Composición analgésica F.2

Capa superior - Capa de liberación inmediata

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
-------------	--------------------------

15

HCl de prometazina	12,5 mg
--------------------	---------

Celulosa microcristalina silicificada	121,5 mg
---------------------------------------	----------

Croscarmelosa sódica	15 mg
----------------------	-------

<u>Estearato de magnesio</u>	<u>1 mg</u>
------------------------------	-------------

20	Peso total de la capa superior	150,0 mg
----	--------------------------------	----------

Capa inferior - Capa de liberación controlada

Ingrediente	Cantidad/comprimido (mg)
-------------	--------------------------

25

Acetaminofeno 89,05%	364,96 mg
----------------------	-----------

Bitartrato de hidrocodona	7,5 mg
---------------------------	--------

Celulosa microcristalina silicificada	152,04 mg
---------------------------------------	-----------

Hidroximetilpropil celulosa	20 mg
-----------------------------	-------

30	Ácido esteárico	2,75 mg
----	-----------------	---------

<u>Estearato de magnesio</u>	<u>2,75 mg</u>
------------------------------	----------------

Peso total de la capa inferior	566 mg
--------------------------------	--------

Ejemplo 14

35 La composición del ejemplo 13 se administra por vía oral con agua a un sujeto que tiene tendencia a presentar efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria. Dichos sujetos, tras tomar la composición expuesta

en el ejemplo 13 recibirán una cantidad eficaz de prometazina en su torrente sanguíneo. La prometazina reducirá los efectos secundarios que si no presentaría dicha población destinataria.

Ejemplo 15

Datos de disolución

5 El aparato para la disolución fue un USP Rotating Paddle Apparatus 2 con una estación de muestreo automatizada (p. ej., VK-8000 o equivalente). El líquido de disolución fue 900 ml de HCl 0,01 N desaireado, mantenido a $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante el procedimiento de disolución. El líquido se preparó diluyendo 5 ml de HCl concentrado en 6.000 ml de agua desaireada, y se mezcló. Para medir picos, se utilizó un detector de longitud de onda doble (p. ej., Hitachi L-2420), o alternativamente, se pueden utilizar dos sistemas cromatográficos independientes para medir los picos a dos longitudes de onda diferentes.

Preparación de la solución patrón: Se pesó cada ingrediente (p. ej., 21 mg de bitartrato de hidrocodona) en un matraz aforado de 50 ml, y se diluyó a volumen con medios de disolución. La solución resultante se mezcló para formar una solución madre. Se prepararon igualmente diferentes ingredientes para proporcionar soluciones madre (p. ej., HCl de prometazina, acetaminofeno). Se diluyeron 2 ml cada una de las soluciones patrón madre con el líquido de disolución y se mezclan para conseguir una solución patrón final. Por ejemplo, la concentración de bitartrato de hidrocodona era aproximadamente de 0,0084 mg/ml, la de HCl de prometazina era aproximadamente de 0,014 mg/ml, y la de acetaminofeno era aproximadamente de 0,36 mg/ml.

Se prepararon soluciones de ensayo de disolución en 900 ml de HCl 0,01 N usando el USP Rotating Paddle Apparatus a 50 WM. Una parte alícuota de la solución de disolución se filtró y una alícuota de 50 μl se cromatografió en una columna de 50 mm \times 4,6 mm (d. i.) Waters Sunfire™ C₁₈, de tamaño de partícula 3,5 μm utilizando un método de HPLC en gradiente. La fase móvil A consistió en agua/acetonitrilo/TFA, 950/50/2 (v/v/v) y la fase móvil B consistió en agua/acetonitrilo/TFA, 50/950/1,5 (v/v/v). El caudal fue de 2,0 ml/minuto. Por ejemplo, se determinó la cantidad de acetaminofeno liberada a 300 nm comparando el área obtenida para el pico debido al acetaminofeno en el cromatograma de la solución de ensayo de disolución a la obtenida para el pico correspondiente en un cromatograma de una solución patrón. Se determinó a 230 nm la cantidad de bitartrato de hidrocodona liberada comparando el área obtenida para el pico debido al bitartrato de hidrocodona en el cromatograma de la solución de ensayo de disolución a la obtenida con la del pico correspondiente en un cromatograma de una solución patrón. Se determinó a 230 nm la cantidad de HCl de prometazina liberado comparando del área obtenida para el pico debido a HCl de prometazina en el cromatograma de la solución de ensayo de disolución con la obtenida para el pico correspondiente en un cromatograma de una solución patrón.

La velocidad de las paletas fue de 50 rpm; el volumen de extracción fue de 10 ml (sin reposición); puntos de extracción: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 y 60 minutos. La cantidad de cada componente disuelto en el medio de disolución se determinó por HPLC. El método puede utilizar una gran pureza, fase estacionaria C18 unida y una fase móvil binaria que consta de un tampón apropiado y el modificador orgánico.

35 Procedimiento de disolución. Se colocaron en cada recipiente 900 ml de líquido de disolución precalentado a 37°C . Se pesaron comprimidos de la composición analgésica F.2 anterior y se colocaron en vasos respectivamente. A intervalos de tiempo prescritos, se extrajeron 5 ml de alícuota del líquido de disolución usando la estación de muestreo automatizada equipada con un filtro de flujo completo de 35 μm conectado a una sonda de muestreo. El filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente, para producir una solución de la muestra final. El líquido retirado no fue reemplazado. Las muestras se inyectaron en HPLC para su análisis a vez se creó un valor de referencia. Se midieron respuestas del área del pico para cada componente: el pico de acetaminofeno eluyó a aproximadamente 1,5 minutos; bitartrato de hidrocodona eluyó a aproximadamente 3,3 minutos y HCl de prometazina eluyó a aproximadamente 4,8 minutos. Se calculó la resolución entre cada pico, así como el factor de asimetría. Se midieron a 300 nm los valores medios y % de RSD para las áreas de los picos de acetaminofeno; HCl de prometazina y bitartrato de hidrocodona a 230 nm. Los cinco inyecciones repetidas no eran más del 2,0% de RSD. alícuotas de 50 μl de las soluciones patrón y de muestra se sometieron a cromatografía líquida. Un cromatograma típico de una solución patrón se ilustra en la Fig. 1.

La cantidad de un agente farmacéuticamente activo en un comprimido se determina comparando el área obtenida para el pico debido al agente en un cromatograma de la solución del ensayo de disolución a la obtenida para el pico correspondiente en un cromatograma de una solución patrón. Por ejemplo en la Fig. 3 se proporcionan los picos del patrón, mientras que en la Fig. 4 se proporcionan las soluciones de ensayo.

Ejemplo 16

Las composiciones de la Tabla 1 se pueden formular en varias formas farmacéuticas (p. ej., comprimidos, cápsulas, geles, piruletas), parenteral, infusión intraespinal, inhalaciones, aerosoles nasales, parches transdérmicos, transporte por iontoforesis, geles absorbentes, líquidos, tanatos líquidos, supositorios, inyecciones, goteos intravenosos, otros métodos de administración o una de sus combinaciones para tratar sujetos. En algunos casos cada agente descrito en la Tabla 1 puede estar presente en una composición como su sal farmacéuticamente aceptable. En un caso, la hidrocodona de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de bitartrato de

5 hidrocodona; en otro caso, la oxycodona de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de hidrocloruro de oxycodona; en otro caso el ibuprofeno de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de ibuprofeno sódico; en otro caso, el naproxeno de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de naproxeno sódico; en otro caso, la prometazina de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de hidrocloruro de prometazina; y en otro caso la naltrexona de las composiciones de la Tabla 1 está en forma de hidrocloruro de naltrexona. En algunos casos una forma farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administrará por vía oral a un sujeto que tiene tendencia a presentar uno o más efectos secundarios de la administración de opioides, tales como molestias gástricas, náuseas, vómitos, erupción cutánea, sedación, depresión del SNC o depresión respiratoria en respuesta a la administración de opioides. En un caso una o más de las composiciones de la Tabla 1 están en forma de comprimido de doble capa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada. En un caso, la capa de liberación controlada comprende hidrocodona, oxycodona, propoxifeno, ibuprofeno, acetaminofeno, naproxeno o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la capa de liberación inmediata comprende prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Tabla 1: Composiciones de varios fármacos

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
1	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	-----
2	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
3	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
4	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
5	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
6	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
7	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
8	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
9	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
10	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
11	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
12	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
13	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
14	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
15	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
16	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
17	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
18	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
19	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
20	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
21	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
22	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
23	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
24	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
25	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
26	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
27	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
28	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
29	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
30	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
31	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
32	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
33	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
34	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
35	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
36	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
37	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
38	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
39	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
40	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
41	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
42	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
43	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
44	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
45	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
46	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
47	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
48	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
49	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
50	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
51	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
52	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
53	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
54	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
55	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
56	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
57	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
58	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
59	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
60	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
61	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
62	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
63	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
64	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
65	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
66	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
67	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
68	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
69	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
70	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
71	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
72	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
73	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
74	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
75	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
76	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
77	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
78	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
79	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
80	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
81	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
82	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
83	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
84	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
85	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
86	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
87	Hidrocodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
88	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
89	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
90	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
91	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
92	Hidrocodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
93	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	-----
94	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
95	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
96	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
97	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
98	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
99	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
100	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
101	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
102	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
103	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
104	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
105	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
106	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
107	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
108	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
109	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
110	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
111	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
112	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
113	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
114	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
115	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
116	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
117	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
118	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
119	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
120	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
121	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
122	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
123	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
124	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
125	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
126	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
127	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
128	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
129	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
130	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
131	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
132	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
133	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
134	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
135	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
136	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
137	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
138	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
139	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
140	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
141	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
142	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
143	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
144	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
145	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
146	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
147	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
148	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
149	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
150	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
151	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
152	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
153	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
154	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
155	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
156	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
157	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
158	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
159	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
160	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
161	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
162	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
163	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
164	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
165	Hidrocodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
166	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
167	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
168	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
169	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
170	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
171	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
172	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
173	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
174	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
175	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
176	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
177	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
178	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
179	Hidrocodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
180	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
181	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
182	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
183	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
184	Hidrocodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
185	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	-----
186	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
187	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
188	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
189	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
190	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
191	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
192	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
193	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
194	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
195	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
196	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
197	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
198	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
199	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
200	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
201	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
202	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
203	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
204	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
205	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
206	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
207	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
208	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
209	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
210	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
211	Hidrocodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
212	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
213	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
214	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
215	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
216	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
217	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
218	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
219	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
220	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
221	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
222	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
223	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
224	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
225	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
226	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
227	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
228	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
229	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
230	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
231	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
232	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
233	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
234	Hidrocodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
235	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
236	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
237	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
238	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
239	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
240	Hidrocodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
241	Hidrocodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
242	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
243	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
244	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
245	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
246	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
247	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
248	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
249	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
250	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
251	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
252	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
253	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
254	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
255	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
256	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
257	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
258	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
259	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
260	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
261	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
262	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
263	Hidrocodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
264	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
265	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
266	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
267	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
268	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
269	Hidrocodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
270	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
271	Hidrocodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
272	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
273	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
274	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
275	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
276	Hidrocodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
277	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	-----
278	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
279	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
280	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
281	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
282	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
283	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
284	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
285	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
286	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
287	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
288	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
289	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
290	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
291	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
292	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
293	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
294	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
295	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
296	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
297	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
298	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
299	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
300	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
301	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
302	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
303	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
304	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
305	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
306	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
307	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
308	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
309	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
310	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
311	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
312	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
313	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
314	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
315	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
316	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
317	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
318	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
319	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
320	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
321	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
322	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
323	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
324	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
325	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
326	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
327	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
328	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
329	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
330	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
331	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
332	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
333	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
334	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
335	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
336	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
337	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
338	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
339	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
340	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
341	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
342	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
343	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
344	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
345	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
346	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
347	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
348	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
349	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
350	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
351	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
352	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
353	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
354	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
355	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
356	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
357	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
358	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
359	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
360	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
361	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
362	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
363	Oxicodona	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
364	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
365	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
366	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
367	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
368	Oxicodona	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
369	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	-----
370	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
371	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
372	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
373	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
374	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
375	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
376	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
377	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
378	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
379	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
380	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
381	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
382	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
383	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
384	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
385	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
386	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
387	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
388	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
389	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
390	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
391	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
392	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
393	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
394	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
395	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
396	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
397	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
398	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
399	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
400	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
401	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
402	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
403	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
404	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
405	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
406	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
407	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
408	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
409	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
410	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
411	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
412	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
413	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
414	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
415	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
416	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
417	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
418	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
419	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
420	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
421	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
422	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
423	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
424	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
425	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
426	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
427	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
428	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
429	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
430	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
431	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
432	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
433	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
434	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
435	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
436	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
437	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
438	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
439	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
440	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
441	Oxicodona	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
442	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
443	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
444	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
445	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
446	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
447	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
448	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
449	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
450	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
451	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
452	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
453	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
454	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
455	Oxicodona	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
456	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
457	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
458	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
459	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
460	Oxicodona	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
461	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	-----
462	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
463	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
464	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
465	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
466	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
467	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
468	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
469	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
470	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
471	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
472	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
473	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
474	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
475	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
476	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
477	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
478	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
479	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
480	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
481	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
482	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
483	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
484	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
485	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
486	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
487	Oxicodona	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
488	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
489	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
490	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
491	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
492	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
493	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
494	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
495	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
496	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
497	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
498	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
499	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
500	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
501	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
502	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
503	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
504	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
505	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
506	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
507	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
508	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
509	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
510	Oxicodona	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
511	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
512	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
513	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
514	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
515	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
516	Oxicodona	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
517	Oxicodona	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
518	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
519	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
520	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
521	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
522	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
523	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
524	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
525	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
526	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
527	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
528	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
529	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
530	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
531	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
532	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
533	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
534	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
535	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
536	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
537	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
538	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
539	Oxicodona	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
540	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
541	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
542	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
543	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
544	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
545	Oxicodona	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
546	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
547	Oxicodona	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
548	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
549	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
550	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
551	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
552	Oxicodona	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
553	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	-----
554	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
555	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
556	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
557	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
558	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
559	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
560	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
561	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
562	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
563	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
564	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
565	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
566	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
567	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
568	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
569	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
570	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
571	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
572	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
573	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
574	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
575	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
576	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
577	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
578	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
579	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
580	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
581	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
582	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
583	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
584	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
585	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
586	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
587	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
588	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
589	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
590	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
591	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
592	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
593	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
594	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
595	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
596	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
597	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
598	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
599	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
600	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
601	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
602	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
603	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
604	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
605	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
606	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
607	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
608	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
609	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
610	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
611	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
612	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
613	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
614	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
615	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
616	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
617	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
618	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
619	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
620	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
621	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
622	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
623	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
624	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
625	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
626	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
627	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
628	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
629	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
630	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
631	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
632	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
633	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
634	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
635	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
636	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
637	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
638	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
639	Propoxifeno	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
640	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
641	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
642	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
643	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
644	Propoxifeno	Acetaminofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
645	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	-----
646	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
647	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
648	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
649	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
650	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
651	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
652	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
653	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
654	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
655	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
656	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
657	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	-----	-----	Niacina
658	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
659	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
660	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
661	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
662	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
663	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
664	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
665	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
666	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
667	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
668	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
669	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
670	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
671	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
672	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
673	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
674	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
675	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
676	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
677	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
678	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
679	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
680	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
681	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
682	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
683	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
684	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
685	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
686	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
687	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
688	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
689	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
690	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
691	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
692	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
693	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
694	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
695	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
696	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
697	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
698	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
699	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
700	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
701	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
702	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
703	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
704	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
705	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
706	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
707	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
708	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
709	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opiode	Agente no opiode	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opiode	Agente disuasorio de toxicomanía
710	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
711	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
712	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
713	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
714	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
715	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
716	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
717	Propoxifeno	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
718	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
719	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
720	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
721	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
722	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
723	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
724	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
725	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
726	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
727	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
728	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
729	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
730	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
731	Propoxifeno	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
732	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
733	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
734	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
735	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
736	Propoxifeno	Naproxeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
737	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	-----
738	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	-----
739	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	-----
740	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
741	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	-----
742	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
743	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	-----	Niacina
744	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	-----
745	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	-----
746	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
747	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
748	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	-----
749	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
750	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
751	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
752	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
753	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
754	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
755	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
756	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
757	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
758	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
759	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
760	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
761	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
762	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
763	Propoxifeno	-----	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
764	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	-----
765	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	-----
766	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	-----
767	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	-----
768	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	-----	Niacina
769	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
770	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
771	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
772	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	-----	Niacina
773	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
774	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	Niacina
775	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
776	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	Niacina
777	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	-----	Naltrexona	Niacina
778	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
779	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
780	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
781	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
782	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
783	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
784	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
785	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
786	Propoxifeno	-----	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
787	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
788	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
789	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
790	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
791	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
792	Propoxifeno	-----	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
793	Propoxifeno	-----	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
794	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
795	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	-----
796	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	-----
797	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	-----	Niacina
798	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	-----
799	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	-----
800	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	-----	Niacina
801	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	-----	Niacina
802	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	-----	Naltrexona	Niacina
803	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
804	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
805	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
806	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
807	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
808	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
809	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
810	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
811	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
812	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
813	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
814	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
815	Propoxifeno	-----	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
816	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	-----
817	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	-----
818	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	-----	Niacina
819	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	-----	Niacina
820	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
821	Propoxifeno	-----	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
822	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
823	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
824	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
825	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	-----	Cafeína	Naltrexona	Niacina
826	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	-----	Naltrexona	Niacina
827	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Modafinilo	Naltrexona	Niacina
828	Propoxifeno	Ibuprofeno	Prometazina	Butalbital	Cafeína	Naltrexona	Niacina
829	Propoxifeno	Ibuprofeno	-----	-----	-----	-----	-----

Composición nº	Agente opioide	Agente no opioide	Agente antiemético	Agente barbitúrico	Agente estimulante	Agente antagonista opioide	Agente disuasorio de toxicomanía
830	-----	Acetaminofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
831	-----	Acetaminofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
832	-----	Ibuprofeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
833	-----	Ibuprofeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
834	-----	Naproxeno	-----	-----	Modafinilo	-----	-----
835	-----	Naproxeno	-----	-----	Cafeína	-----	-----
836	-----	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
837	-----	Acetaminofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
838	-----	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
839	-----	Ibuprofeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----
840	-----	Naproxeno	-----	Butalbital	Modafinilo	-----	-----
841	-----	Naproxeno	-----	Butalbital	Cafeína	-----	-----

Nota: ----- indica que el agente respectivo no está en una determinada composición.

En cuanto a cualquier agente farmacéuticamente activo descrito en la anterior Tabla 1, debe indicarse que cualquier sal farmacéuticamente aceptable del agente farmacéuticamente activo está comprendido en los diversos casos de la presente invención. Además, en la presente memoria se describen ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables.

5

Resumen de la descripción

Se proporcionan métodos y composiciones que comprenden cantidades eficaces de analgésicos para tratar a un sujeto, entre ellos el reducir o eliminar un efecto secundario relacionado con el analgésico.

10

Tabla 2: Composiciones de varios fármacos

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
842	naratriptán	prometazina
843	naratriptán	aprepitant
844	naratriptán	dronabinol
845	naratriptán	perfenazina
846	naratriptán	palonosetrón
847	naratriptán	trimetiobenzamida
848	naratriptán	metoclopramide
849	naratriptán	domperidona
850	naratriptán	proclorperazina
851	naratriptán	Prometazina
852	naratriptán	clorpromazina
853	naratriptán	trimetobenzamida
854	naratriptán	ondansetrón
855	naratriptán	granisetron
856	naratriptán	hidroxizina
857	naratriptán	acetil-leucina
858	naratriptán	monoetanolamina
859	naratriptán	alizaprida
860	naratriptán	azasetrón
861	naratriptán	benzoquinamida
862	naratriptán	bietanautina
863	naratriptán	bromoprida
864	naratriptán	buclizina
865	naratriptán	cleboprida
866	naratriptán	ciclizina
867	naratriptán	dimenhidrinato
868	naratriptán	difenidol
869	naratriptán	dolasetrón
870	naratriptán	meclizina
871	naratriptán	metalatal
872	naratriptán	metopimazina
873	naratriptán	nabilona
874	naratriptán	oxiperndilo
875	naratriptán	pipamazina
876	naratriptán	escopolamina
877	naratriptán	sulpirida
878	naratriptán	tetrahidrocanabinol
879	naratriptán	tietilpiperazina
880	naratriptán	tioproperazina
881	naratriptán	tropisetrón

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
882	naratriptán	droperidol
883	naratriptán	haloperidol
884	naratriptán	proclorperazina
885	naratriptán	metoclopramida
886	naratriptán	difenhidramina
887	naratriptán	canabis
888	naratriptán	midazolam
889	naratriptán	lorazepam
890	naratriptán	hioscina
891	naratriptán	dexametasona
892	naratriptán	emetrol
893	naratriptán	propofol
894	almotriptán	prometazina
895	almotriptán	aprepitant
896	almotriptán	dronabinol
897	almotriptán	perfenazina
898	almotriptán	palonosetrón
899	almotriptán	trimetiobenzamida
900	almotriptán	metoclopromida
901	almotriptán	domperidona
902	almotriptán	proclorperazina
903	almotriptán	prometazina
904	almotriptán	clorpromazina
905	almotriptán	trimetobenzamida
906	almotriptán	ondansetrón
907	almotriptán	granisetrón
908	almotriptán	hidroxizina
909	almotriptán	acetil-leucina
910	almotriptán	monoetanolamina
911	almotriptán	alizaprida
912	almotriptán	azasetrón
913	almotriptán	benzoquinamida
914	almotriptán	bietanautina
915	almotriptán	bromoprida
916	almotriptán	buclizina
917	almotriptán	cleboprida
918	almotriptán	ciclizina
919	almotriptán	dimenhidrinato
920	almotriptán	difenidol
921	almotriptán	dolasetrón
922	almotriptán	meclizina

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
923	almotriptán	metolatal
924	almotriptán	metopimazina
925	almotriptán	nabilona
926	almotriptán	oxiperndilo
927	almotriptán	pipamazina
928	almotriptán	escopolamina
929	almotriptán	sulpirida
930	almotriptán	tetrahidrocanabinol
931	almotriptán	tietilpiperazina
932	almotriptán	tioproperazina
933	almotriptán	tropisetron
934	almotriptán	droperidol
935	almotriptán	haloperidol
936	almotriptán	proclorperazina
937	almotriptán	metoclopramida
938	almotriptán	difenhidramina
939	almotriptán	canabis
940	almotriptán	midazolam
941	almotriptán	lorazepam
942	almotriptán	hioscina
943	almotriptán	dexametasona
944	almotriptán	emetrol
945	almotriptán	propofol
946	sumatriptán	prometazina
947	sumatriptán	aprepitant
948	sumatriptán	dronabinol
949	sumatriptán	perfenazina
950	sumatriptán	palonosetrón
951	sumatriptán	trimetiobenzamida
952	sumatriptán	metoclopramida
953	sumatriptán	domperidona
954	sumatriptán	proclorperazina
955	sumatriptán	prometazina
956	sumatriptán	clorpromazina
957	sumatriptán	trimetobenzamida
958	sumatriptán	ondansetrón
959	sumatriptán	granisetron
960	sumatriptán	hidroxizina
961	sumatriptán	acetil-leucina
962	sumatriptán	monoetanolamina
963	sumatriptán	alizaprida

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
964	sumatriptán	azasetrón
965	sumatriptán	benzoquinamida
966	sumatriptán	bietanautina
967	sumatriptán	bromoprida
968	sumatriptán	buclizina
969	sumatriptán	cleboprida
970	sumatriptán	ciclizina
971	sumatriptán	dimenhidrinato
972	sumatriptán	difenidol
973	sumatriptán	dolasetrón
974	sumatriptán	meclizina
975	sumatriptán	metalatal
976	sumatriptán	metopimazina
977	sumatriptán	nabilona
978	sumatriptán	oxiperndilo
979	sumatriptán	pipamazina
980	sumatriptán	escopolamina
981	sumatriptán	sulpirida
982	sumatriptán	tetrahydrocannabinol
983	sumatriptán	tietilpiperazina
984	sumatriptán	tioproperazina
985	sumatriptán	tropisetrón
986	sumatriptán	droperidol
987	sumatriptán	haloperidol
988	sumatriptán	proclorperazina
989	sumatriptán	metoclopramida
990	sumatriptán	difenhidramina
991	sumatriptán	canabis
992	sumatriptán	midazolam
993	sumatriptán	lorazepam
994	sumatriptán	hioscina
995	sumatriptán	dexametasona
996	sumatriptán	emetrol
997	sumatriptán	propofol
998	zolmitriptán	prometazina
999	zolmitriptán	aprepitant
1000	zolmitriptán	dronabinol
1001	zolmitriptán	perfenazina
1002	zolmitriptán	palonosetrón
1003	zolmitriptán	trimetiobenzamida
1004	zolmitriptán	metoclopromida

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
1005	zolmitriptán	domperidona
1006	zolmitriptán	proclorperazina
1007	zolmitriptán	prometazina
1008	zolmitriptán	clorpromazina
1009	zolmitriptán	trimetobenzamida
1010	zolmitriptán	ondansetrón
1011	zolmitriptán	granisetrón
1012	zolmitriptán	hidroxizina
1013	zolmitriptán	acetil-leucina
1014	zolmitriptán	monoetanolamina
1015	zolmitriptán	alizaprida
1016	zolmitriptán	azasetrón
1017	zolmitriptán	benzoquinamida
1018	zolmitriptán	bietanautina
1019	zolmitriptán	bromoprida
1020	zolmitriptán	buclizina
1021	zolmitriptán	cleboprida
1022	zolmitriptán	ciclizina
1023	zolmitriptán	dimenhidrinato
1024	zolmitriptán	difenidol
1025	zolmitriptán	dolasetrón
1026	zolmitriptán	meclizina
1027	zolmitriptán	metalatal
1028	zolmitriptán	metopimazina
1029	zolmitriptán	nabilona
1030	zolmitriptán	oxiperndilo
1031	zolmitriptán	pipamazina
1032	zolmitriptán	escopolamina
1033	zolmitriptán	sulpirida
1034	zolmitriptán	tetrahidrocanabinol
1035	zolmitriptán	tietilpiperazina
1036	zolmitriptán	tioproperazina
1037	zolmitriptán	tropisetrón
1038	zolmitriptán	droperidol
1039	zolmitriptán	haloperidol
1040	zolmitriptán	proclorperazina
1041	zolmitriptán	metoclopramida
1042	zolmitriptán	difenhidramina
1043	zolmitriptán	canabis
1044	zolmitriptán	midazolam
1045	zolmitriptán	lorazepam

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
1046	zolmitriptán	hioscina
1047	zolmitriptán	dexametasona
1048	zolmitriptán	emetrol
1049	zolmitriptán	propofol
1050	eletriptán	prometazina
1051	eletriptán	aprepitant
1052	eletriptán	dronabinol
1053	eletriptán	perfenazina
1054	eletriptán	palonosetrón
1055	eletriptán	trimetiobenzamida
1056	eletriptán	metoclopromida
1057	eletriptán	domperidona
1058	eletriptán	proclorperazina
1059	eletriptán	prometazina
1060	eletriptán	clorpromazina
1061	eletriptán	trimetobenzamida
1062	eletriptán	ondansetrón
1063	eletriptán	granisetron
1064	eletriptán	hidroxizina
1065	eletriptán	acetil-leucina
1066	eletriptán	monoetanolamina
1067	eletriptán	alizaprida
1068	eletriptán	azasetrón
1069	eletriptán	benzoquinamida
1070	eletriptán	bietanautina
1071	eletriptán	bromoprida
1072	eletriptán	buclizina
1073	eletriptán	cleboprida
1074	eletriptán	ciclizina
1075	eletriptán	dimenhidrinato
1076	eletriptán	difenidol
1077	eletriptán	dolasetrón
1078	eletriptán	meclizina
1079	eletriptán	metalatal
1080	eletriptán	metopimazina
1081	eletriptán	nabilona
1082	eletriptán	oxiperndilo
1083	eletriptán	pipamazina
1084	eletriptán	escopolamina
1085	eletriptán	sulpirida
1086	eletriptán	tetrahidrocanabinol

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
1087	eletriptán	tietilpiperazina
1088	eletriptán	tioproperazina
1089	eletriptán	tropisetron
1090	eletriptán	droperidol
1091	eletriptán	haloperidol
1092	eletriptán	proclorperazina
1093	eletriptán	metoclopramida
1094	eletriptán	difenhidramina
1095	eletriptán	canabis
1096	eletriptán	midazolam
1097	eletriptán	lorazepam
1098	eletriptán	hioscina
1099	eletriptán	dexametasona
1100	eletriptán	emetrol
1101	eletriptán	propofol
1102	frovatriptán	prometazina
1103	frovatriptán	aprepitant
1104	frovatriptán	dronabinol
1105	frovatriptán	perfenazina
1106	frovatriptán	palonosetrón
1107	frovatriptán	trimetiobenzamida
1108	frovatriptán	metoclopramida
1109	frovatriptán	domperidona
1110	frovatriptán	proclorperazina
1111	frovatriptán	prometazina
1112	frovatriptán	clorpromazina
1113	frovatriptán	trimetobenzamida
1114	frovatriptán	ondansetrón
1115	frovatriptán	granisetron
1116	frovatriptán	hidroxizina
1117	frovatriptán	acetil-leucina
1118	frovatriptán	monoetanolamina
1119	frovatriptán	alizaprida
1120	frovatriptán	azasetron
1121	frovatriptán	benzoquinamida
1122	frovatriptán	bietanautina
1123	frovatriptán	bromoprida
1124	frovatriptán	buclizina
1125	frovatriptán	cleboprida
1126	frovatriptán	ciclizina
1127	frovatriptán	dimenhidrinato

ES 2 620 672 T3

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
1128	frovatriptán	difenidol
1129	frovatriptán	dolasetrón
1130	frovatriptán	meclizina
1131	frovatriptán	metalatal
1132	frovatriptán	metopimazina
1133	frovatriptán	nabilona
1134	frovatriptán	oxiperndilo
1135	frovatriptán	pipamazina
1136	frovatriptán	escopolamina
1137	frovatriptán	sulpirida
1138	frovatriptán	tetrahidrocanabinol
1139	frovatriptán	tietilpiperazina
1140	frovatriptán	tioproperazina
1141	frovatriptán	tropisetrón
1142	frovatriptán	droperidol
1143	frovatriptán	haloperidol
1144	frovatriptán	Proclorperazina
1145	frovatriptán	metoclopramida
1146	frovatriptán	difenhidramina
1147	frovatriptán	canabis
1148	frovatriptán	midazolam
1149	frovatriptán	lorazepam
1150	frovatriptán	hioscina
1151	frovatriptán	dexametasona
1152	frovatriptán	Emetrol
1153	frovatriptán	propofol
1154	rizatriptán	prometazina
1155	rizatriptán	aprepitant
1156	rizatriptán	dronabinol
1157	rizatriptán	perfenazina
1158	rizatriptán	palonosetrón
1159	rizatriptán	trimetiobenzamida
1160	rizatriptán	metoclopramida
1161	rizatriptán	domperidona
1162	rizatriptán	proclorperazina
1163	rizatriptán	prometazina
1164	rizatriptán	clorpromazina
1165	rizatriptán	trimetobenzamida
1166	rizatriptán	ondansetrón
1167	rizatriptán	granisetrón
1168	rizatriptán	hidroxizina

Composición nº	Triptán	Agente antiemético
1169	rizatriptán	acetil-leucina
1170	rizatriptán	monoetanolamina
1171	rizatriptán	alizaprida
1172	rizatriptán	azasetrón
1173	rizatriptán	benzoquinamida
1174	rizatriptán	bietanautina
1175	rizatriptán	bromoprida
1176	rizatriptán	buclizina
1177	rizatriptán	cleboprida
1178	rizatriptán	ciclizina
1179	rizatriptán	dimenhidrinato
1180	rizatriptán	difenidol
1181	rizatriptán	dolasetrón
1182	rizatriptán	meclizina
1183	rizatriptán	metalatal
1184	rizatriptán	metopimazina
1185	rizatriptán	nabilona
1186	rizatriptán	oxiperndilo
1187	rizatriptán	pipamazina
1188	rizatriptán	escopolamina
1189	rizatriptán	sulpirida
1190	rizatriptán	tetrahydrocannabinol
1191	rizatriptán	tietilpiperazina
1192	rizatriptán	tioproperazina
1193	rizatriptán	tropisetrón
1194	rizatriptán	droperidol
1195	rizatriptán	haloperidol
1196	rizatriptán	proclorperazina
1197	rizatriptán	metoclopramida
1198	rizatriptán	difenhidramina
1199	rizatriptán	canabis
1200	rizatriptán	midazolam
1201	rizatriptán	lorazepam
1202	rizatriptán	hioscina
1203	rizatriptán	dexametasona
1204	rizatriptán	emetrol
1205	rizatriptán	propofol

Debe entenderse que en la puesta en práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las reivindicaciones de la invención descritas en la presente memoria. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones estén cubiertos por las mismas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido de doble capa para su empleo en el tratamiento del dolor que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación controlada, conteniendo la capa de liberación inmediata prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente farmacéuticamente activo y conteniendo la capa de liberación controlada oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como único agente farmacéuticamente activo.
- 10 2. El comprimido de doble capa para su empleo según la reivindicación 1 que comprende 10,0 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 15,0 mg de prometazina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. El comprimido de doble capa para su empleo según la reivindicación 1 que comprende 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 mg, 10,5 mg, 11,0 mg, 12,0 mg, 12,5 mg, 13,0 mg, 13,5 mg, 14,0 mg, 14,5 mg o 15,0 mg de oxycodona o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 4. El comprimido de doble capa para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la capa de liberación inmediata contiene una sal de prometazina farmacéuticamente aceptable.
5. El comprimido de doble capa para su empleo según la reivindicación 4, en donde la sal de prometazina farmacéuticamente aceptable es hidrocloreuro de prometazina.
- 25 6. El comprimido de doble capa para su empleo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la capa de liberación controlada contiene una sal de oxycodona farmacéuticamente aceptable.
7. El comprimido de doble capa para su empleo según la reivindicación 6, en donde la sal de oxycodona farmacéuticamente aceptable es hidrocloreuro de oxycodona.

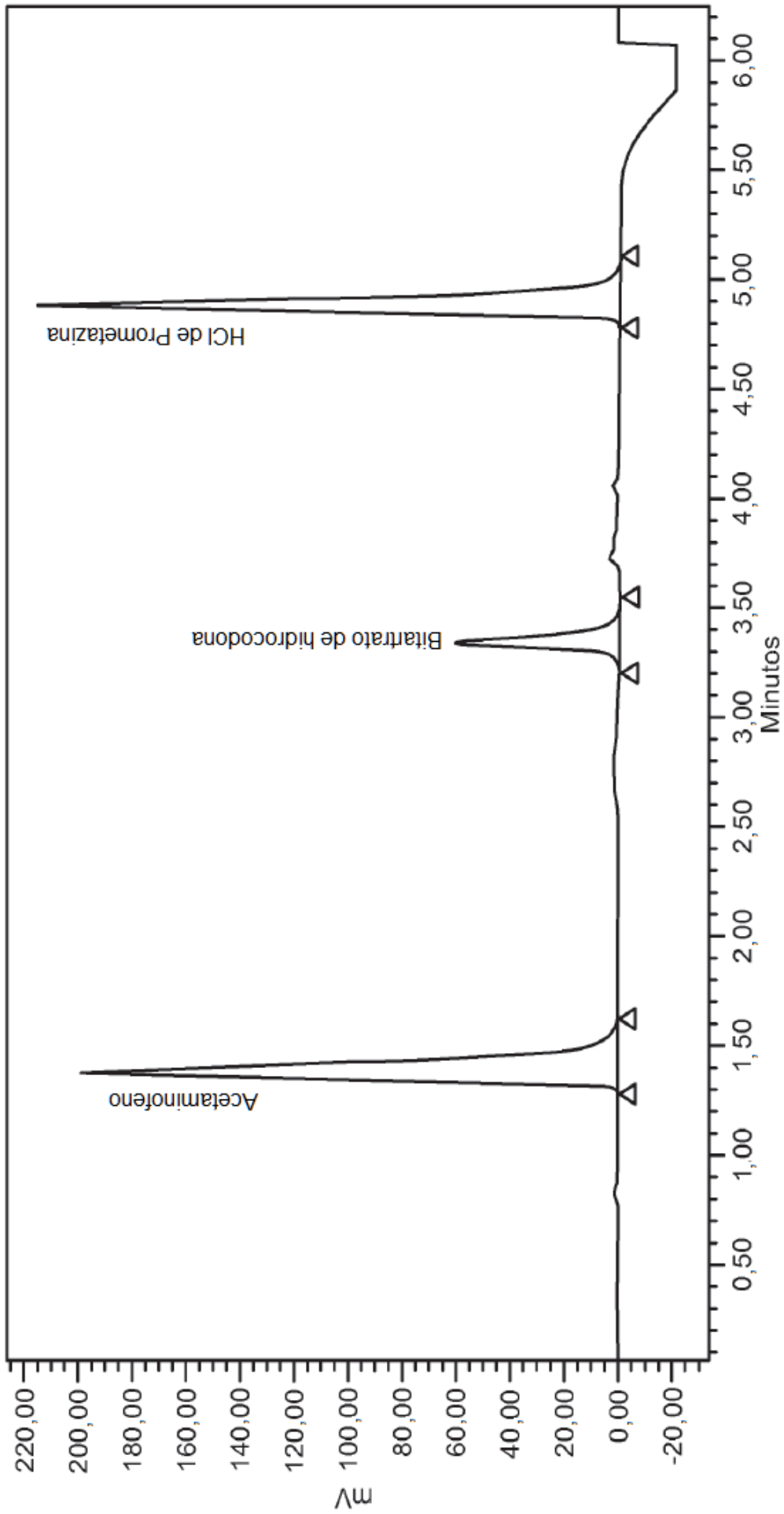


FIG. 1

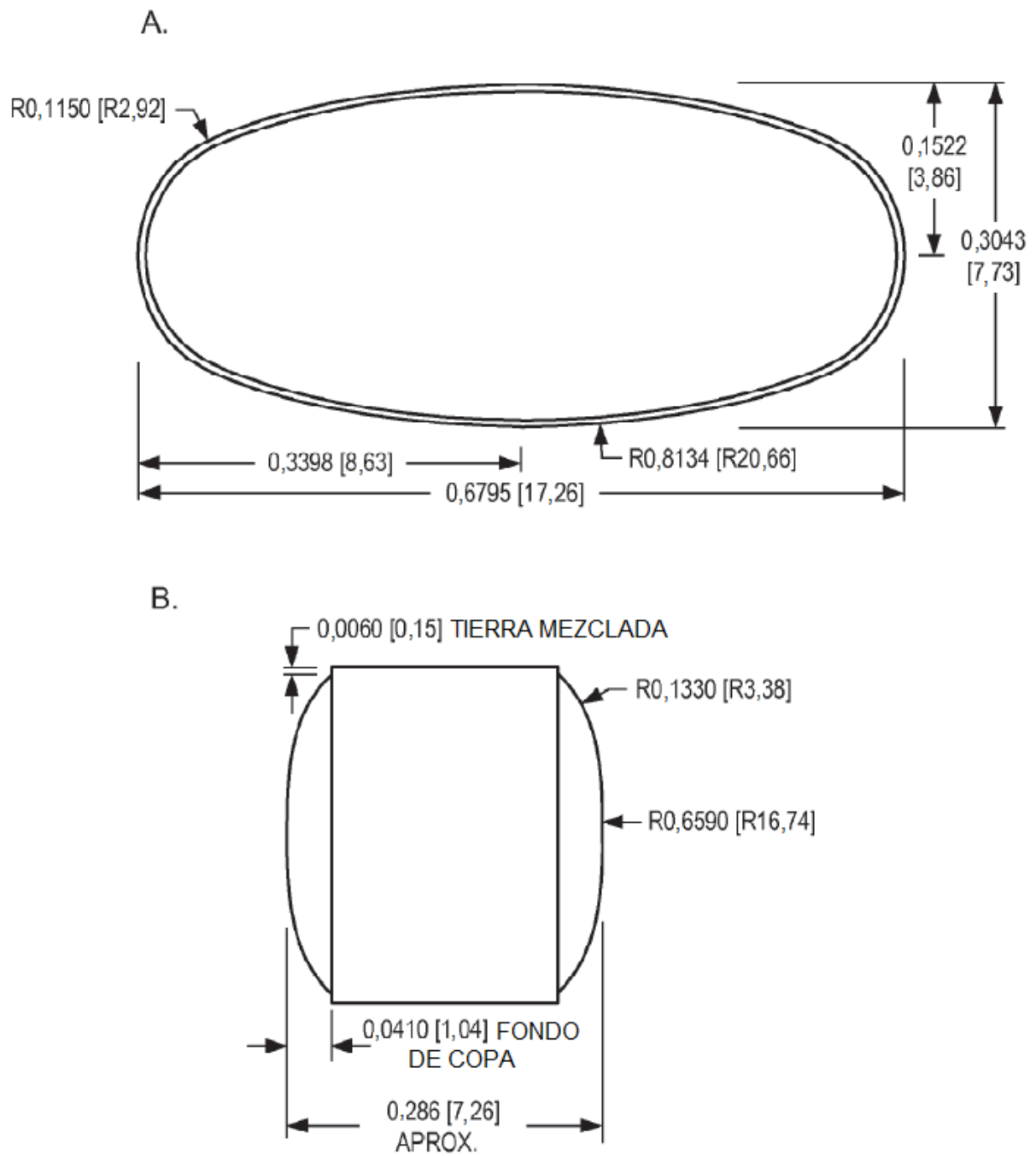


FIG. 2

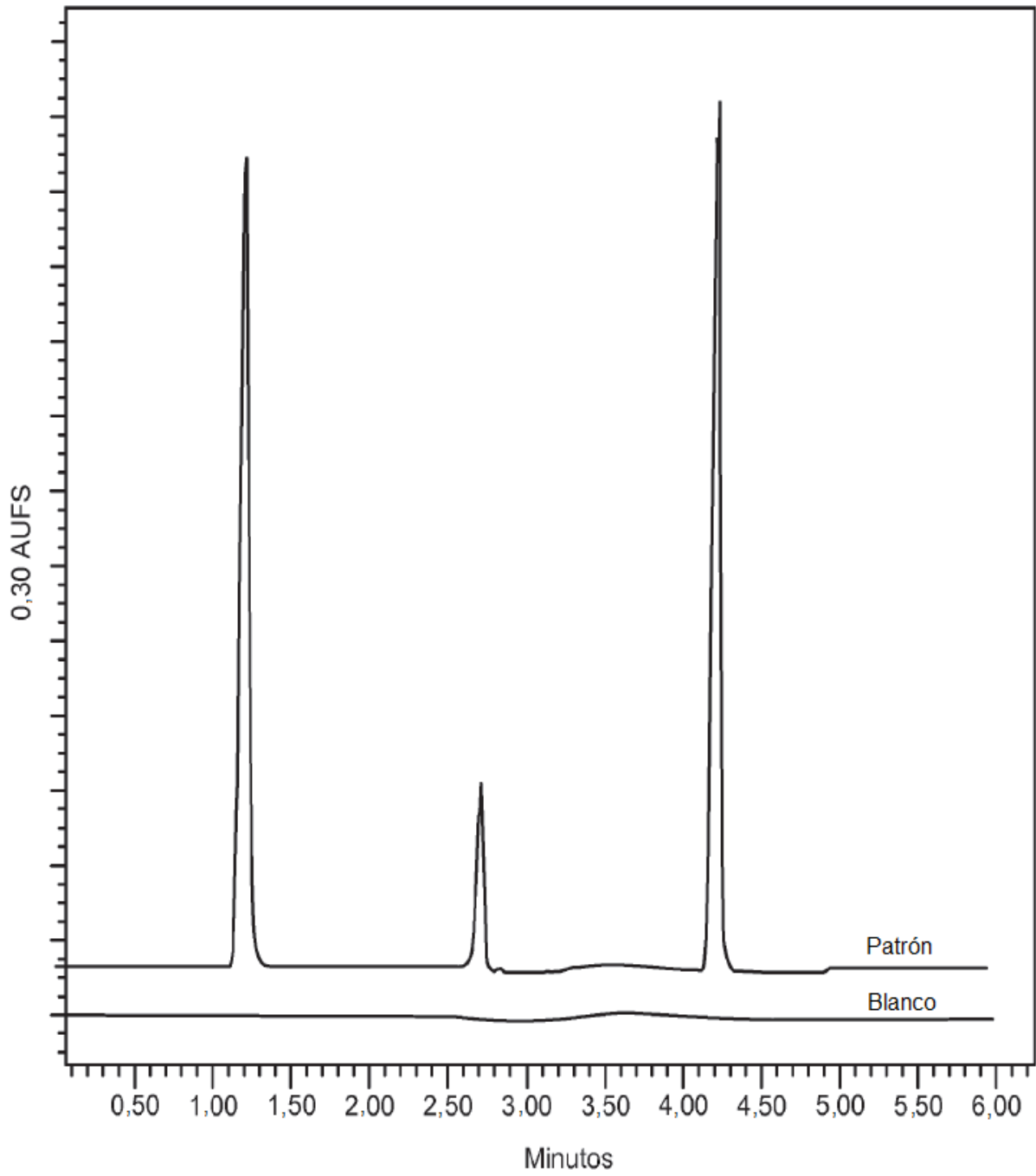


FIG. 3

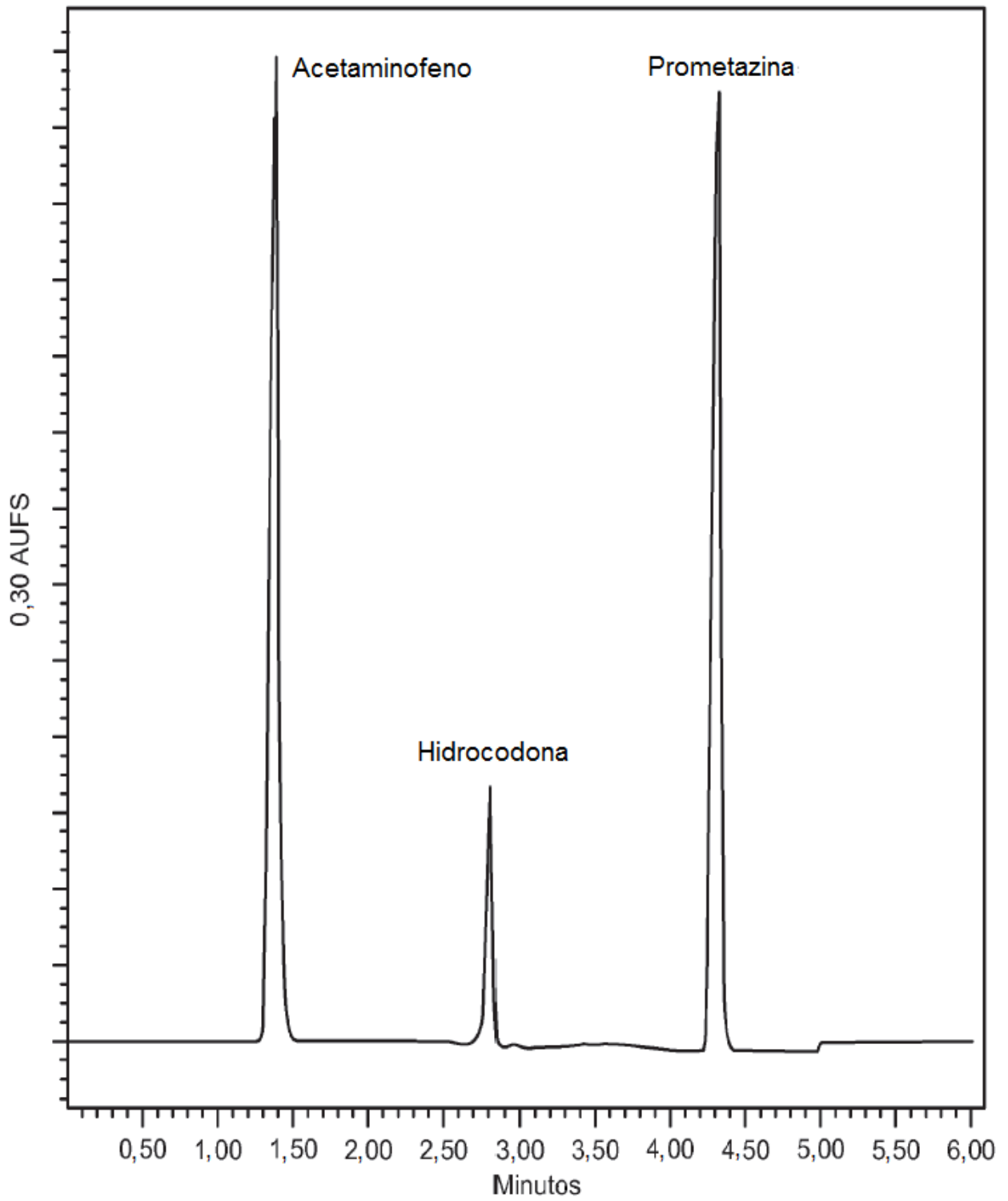


FIG. 4

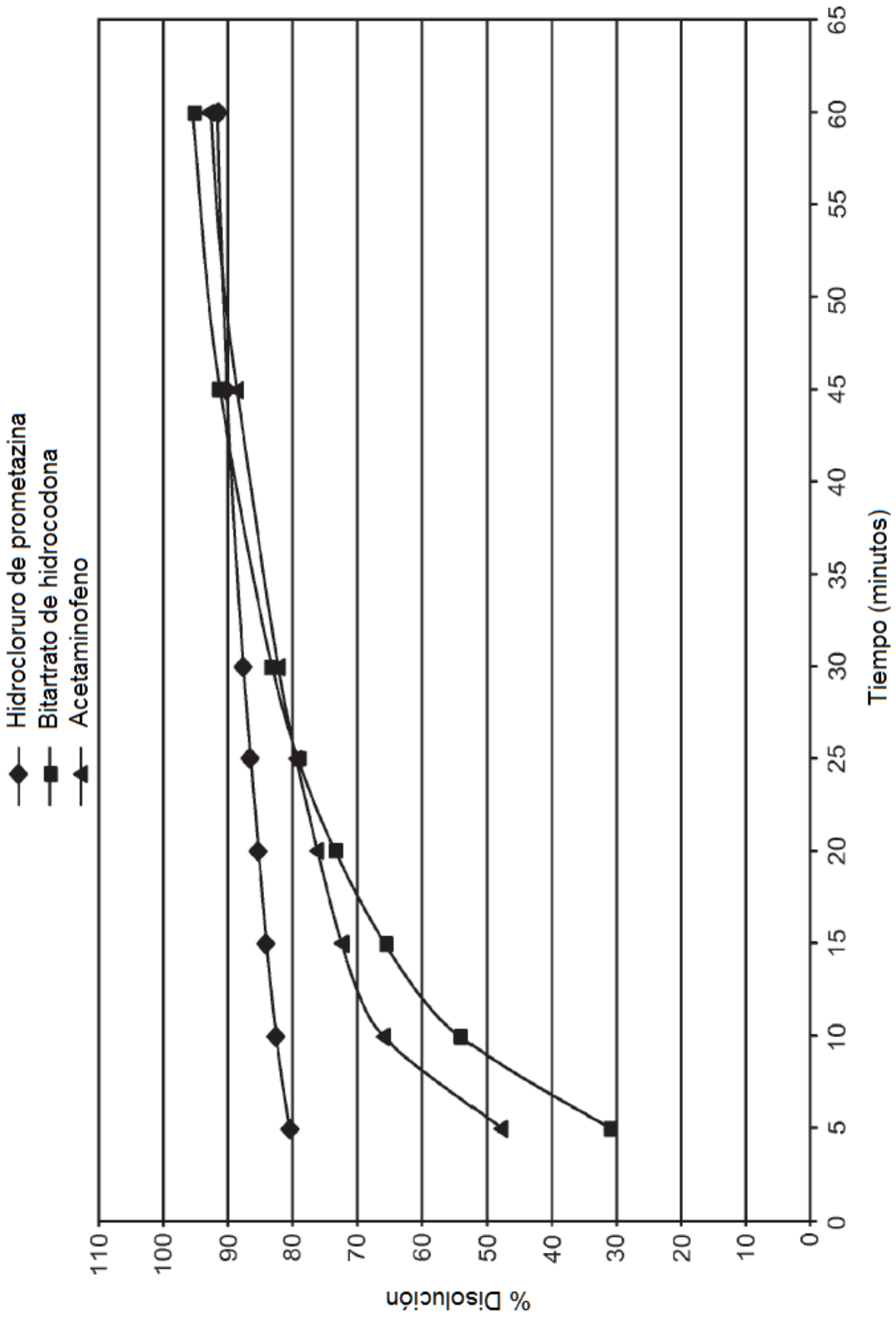


FIG. 5