



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 748**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03720425 .2**

96 Fecha de presentación : **04.04.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1492506**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2005**

54 Título: **Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos.**

30 Prioridad: **05.04.2002 DE 102 15 131**
05.04.2002 DE 102 15 067

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2009

73 Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxemburgo, LU

72 Inventor/es: **Brögmann, Bianca;**
Mühlau, Silke y
Spitzley, Christof

74 Agente: **Mainar Roger, Susana**

ES 2 320 748 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

Matriz para la liberación sostenida, invariable e independiente de compuestos activos.

5 La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en la que el compuesto se libera de la matriz de una manera sostenida e invariable, y cuando hay varios compuestos presentes, de manera independiente. Con respecto a sus características de liberación esenciales, la matriz esta formada por cantidades de etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso.

10 La invención se refiere también a un método para producir formulaciones farmacéuticas estables durante el almacenamiento que comprenden por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión no hinchable, en las que el por lo menos un compuesto se libera de la matriz de una manera sostenida e invariable, y cuando hay varios compuestos presentes, además de manera independiente.

15 Las formulaciones de liberación sostenida de preparaciones farmacéuticas juegan un papel central en el desarrollo de terapias mejoradas. El objetivo de todas las preparaciones de liberación sostenida consiste en proporcionar un periodo de respuesta farmacológica tras la administración del fármaco más prolongado que el que se experimenta comúnmente tras la administración de formas de dosificación de liberación rápida. Las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida que comprenden cantidades relativamente grandes del compuesto farmacéuticamente activo y que liberan los compuestos de una manera controlada y regulada durante un periodo de tiempo más prolongado (típicamente de 2 a 16 horas), garantizan que se reduzca la frecuencia con la que el paciente debe tomar la medicina y que se logre un mayor cumplimiento por parte de los pacientes.

25 La mayor duración de liberación y el efecto prolongado concomitante de los compuestos activos, como lo garantizan las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, proporcionan además muchos beneficios terapéuticos que no se logran con preparaciones correspondientes de liberación inmediata y acción corta. Al usar preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, la terapia puede continuar, por ejemplo, durante la noche, sin necesidad de interrumpir el sueño del paciente. Esto tiene mucha importancia, por ejemplo, en el tratamiento de pacientes con epilepsia, en los que de este modo puede prevenirse la aparición de ataques nocturnos. De la misma manera, a los pacientes que sufren de dolor crónico se les concede un sueño sin interrupciones.

30 Desde el punto de vista médico-farmacológico, una de las ventajas de las formulaciones de liberación sostenida es la concentración tan uniforme del compuesto activo en la sangre, lo que da como resultado un efecto duradero y una reducción de los efectos secundarios. La reducción de los efectos secundarios juega un papel decisivo durante, por ejemplo, el uso de opioides para la terapia contra el dolor. Los efectos secundarios inducidos por opioides comprenden, entre otros, el peligro de que se desarrolle una adicción. Como el potencial de adicción de un componente activo no está definido por el propio compuesto, sino más bien por la manera en que se administra y la farmacodinámica que resulta de esta última (por ejemplo, por la velocidad con que el cerebro encuentra un compuesto activo), la liberación sostenida de un analgésico opioide puede reducir el potencial de adicción de estos compuestos activos (Nolte, T.: *STK-Zeitschrift für angewandte Schmerztherapie*, 2001, Vol. 2).

35 Como las formulaciones de liberación sostenida permiten una concentración uniformemente alta del compuesto activo en la sangre, la biodisponibilidad del compuesto activo aumenta. Una multitud de factores contribuyen a la biodisponibilidad de un compuesto activo. Dichos factores incluyen la concentración del compuesto activo en el respectivo fluido fisiológico (por ejemplo, en la sangre), la capacidad de absorción del compuesto activo a través de membranas (por ejemplo, para la re-absorción en el sistema gastrointestinal) y la disponibilidad del compuesto activo en el lugar del tejido deseado.

50 Para ser absorbido, por ejemplo por el sistema intestinal, un compuesto activo debe estar en una solución. El tiempo que se requiere para que una proporción dada de un compuesto activo presente en una dosificación unitaria de una preparación farmacéutica se disuelva en el respectivo fluido fisiológico, se denomina tiempo de disolución, también tiempo de liberación o velocidad de liberación. El tiempo de disolución de un compuesto activo se determina como la proporción del compuesto activo liberada desde una forma de dosificación unitaria durante un tiempo especificado sobre la base de un método de prueba efectuado bajo condiciones normalizadas. El fluido fisiológico en el que se determina el tiempo de disolución del compuesto activo puede ser, por ejemplo, el fluido del sistema gastrointestinal. El estado de la técnica reconoce muchos procedimientos de prueba satisfactorios para medir el tiempo de disolución para composiciones farmacéuticas (y, correspondientemente, para las velocidades de liberación de los compuestos activos), y estos procedimientos de prueba se describen en compendios oficiales de todo el mundo.

60 Entre los diversos factores que influyen en el tiempo de disolución de las composiciones farmacéuticas, y por lo tanto en las velocidades de liberación de los compuestos activos, se encuentran el área superficial de la composición farmacéutica accesible al medio disolvente de disolución, el pH del medio disolvente de disolución, la solubilidad del compuesto activo en el medio disolvente de disolución y la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente de disolución.

65 A pesar de los diversos factores que tienen influencia sobre la disolución del compuesto activo en el medio de disolución así como sobre la absorción del compuesto activo, se ha establecido una importante correlación entre el

ES 2 320 748 T3

tiempo de disolución *in vitro* determinado para una preparación farmacéutica y la biodisponibilidad *in vivo* del compuesto activo. Esta correlación ha quedado tan bien establecida que el tiempo de disolución (velocidad de liberación del compuesto activo) se considera un criterio generalmente aceptado para la biodisponibilidad del compuesto activo de una preparación farmacéutica. En vista de esta correlación, es evidente que la velocidad de liberación determinada para el compuesto activo de una formulación farmacéutica es una de las características fundamentales importantes que debe considerarse cuando se evalúan formulaciones de liberación sostenida.

A partir de la técnica anterior se conocen diferentes enfoques que permiten la formulación de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida. Estos enfoques tienen en común que el compuesto activo se combina con aditivos para conformar cuerpos, tales como comprimidos o grageas, con los aditivos formando una barrera de liberación o disolución para el compuesto activo. Dependiendo de la naturaleza de las barreras de liberación, pueden distinguirse diferentes métodos de liberación sostenida. Existen, por ejemplo, sistemas osmóticos, sistemas mediante los cuales el retardo se logra a través de recubrimientos, o sistemas en los que los compuestos activos están insertados en ceras, polimetacrilatos, formadores de gel o ácidos silícicos. También existen las denominadas formas de matriz, que tienen una importancia fundamental cuando se formulan preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida. El término matriz significa un cuerpo conformado que comprende el compuesto activo unido a aditivos que son lo más inertes posible. Dependiendo del tipo de matriz, se puede diferenciar entre, por ejemplo, matrices hinchables o matrices no hinchables. Además, las matrices se diferencian dependiendo de si el compuesto activo se libera por pura difusión o por erosión de la matriz (U. Schöffling, *Arzneiformenlehre*, 1998, 3ª edición, Deutscher Apotheker-Verlag, Stuttgart).

Los aditivos usados para la preparación de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida frecuentemente conducen a problemas en relación con la estabilidad de la preparación farmacéutica tras tiempos de almacenamiento prolongados. Para las ceras, por ejemplo, se ha demostrado que las mismas están sujetas a cambios, de manera que deben tomarse importantes medidas de precaución incluso en el momento de la producción, de modo que se eviten cambios durante el tiempo de almacenamiento. Si para el retardo se usan recubrimientos peliculares que constan de polímeros producidos a partir de dispersiones acuosas, estas preparaciones farmacéuticas también presentan con frecuencia problemas con la estabilidad durante el almacenamiento.

Existen preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida de la técnica anterior que tienen una denominada liberación controlada del compuesto farmacéuticamente activo, es decir, la liberación del compuesto activo no solamente es prolongada, sino que además puede ajustarse a una velocidad de liberación predeterminada. Dependiendo de qué polímeros (hidroxialquilcelulosas, polimetacrilatos o, por ejemplo, alquilcelulosas) se utilicen para la producción de, por ejemplo, preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida basadas en matrices, con liberación controlada, el comportamiento de liberación de los respectivos compuestos farmacéuticamente activos puede diferir, siendo frecuentemente difícil de predecir el comportamiento de liberación del compuesto activo.

Por lo general, debería garantizarse que las preparaciones farmacéuticas de una formulación farmacéutica dada liberasen el compuesto respectivo siempre con velocidades de liberación o perfiles de liberación iguales y reproducibles, incluso si la formulación comprendiese diferentes cantidades absolutas de los compuestos activos. Sin embargo, debido a los problemas de estabilidad, que son provocados por los componentes responsables de la liberación sostenida, esto no queda garantizado.

Existe un gran número de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida para diferentes aplicaciones terapéuticas que con frecuencia contienen solamente un compuesto activo. El medicamento Oxygesic[®], que se usa en la terapia contra el dolor, contiene, por ejemplo, oxicodona como único compuesto analgésicamente activo. El medicamento Kapanol[®], que también se usa en la terapia contra el dolor, contiene sulfato de morfina como compuesto analgésicamente activo.

Como los analgésicos opioides de aplicación a largo plazo tales como la oxicodona pueden venir acompañados con el desarrollo de efectos secundarios tales como depresión respiratoria y estreñimiento pertinaz, puede ser necesario el tratamiento conjunto de los pacientes con antagonistas opioides que contrarrestan específicamente los efectos secundarios inducidos por los opioides. Si los pacientes que buscan calmar el dolor se tratan con preparaciones que comprenden un analgésico opioide, puede ser deseable un tratamiento simultáneo con preparaciones que comprendan antagonistas tales como naltrexona o naloxona para contrarrestar los efectos secundarios antes mencionados. Si la preparación que contiene opioides es una preparación de liberación sostenida, la preparación antagonista también debería proporcionar una liberación sostenida, ya que de lo contrario no puede reprimirse eficazmente el desarrollo de efectos secundarios. Sin embargo, en el mercado no hay disponibles formulaciones de liberación sostenida de, por ejemplo, solamente naloxona.

Por lo tanto, en el tratamiento de diferentes síntomas, constituye una estrategia corriente contrarrestar los efectos secundarios causados por un compuesto activo mediante la administración simultánea de otro compuesto que reduce selectivamente estos efectos secundarios. Si en la terapia contra el dolor se utilizan, por ejemplo, analgésicos opioides, pueden aparecer efectos secundarios tales como estreñimiento pertinaz y depresión respiratoria, además del riesgo de desarrollar dependencia y adicción como ya se ha mencionado. Por lo tanto, se han realizado varios intentos de eliminar, o por lo menos reducir significativamente, el potencial de adicción y formación de hábitos de los analgésicos opioides así como sus otros efectos secundarios, mediante la administración simultánea de antagonistas que contrarrestan al analgésico opioide.

ES 2 320 748 T3

En vista de las significativas ventajas que poseen dichas preparaciones combinadas y debido a las ventajas generales anteriormente mencionadas de las preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida, existe una gran necesidad de formulaciones de liberación sostenida de dichas preparaciones combinadas. Las formulaciones de liberación sostenida de preparaciones combinadas deberían combinar de una manera ideal los efectos sinérgicos positivos de los diferentes compuestos activos con la liberación duradera y el periodo de eficacia correspondientemente incrementado.

Un ejemplo de una preparación combinada de este tipo que libera varios compuestos de una manera sostenida es Valoron® de Gödecke, que comprende tilidina como compuesto analgésicamente activo y naloxona como antagonista.

Sin embargo, un problema que frecuentemente aparece con las preparaciones combinadas es que los compuestos activos de estructuras químicas y características físicas diferentes deben ser combinados en una matriz. Dicha combinación habitualmente conduce a perfiles de liberación diferentes para ambos compuestos. Sin embargo, la liberación de ambos compuestos con los mismos perfiles de liberación puede ser altamente deseable desde un punto de vista médico. Por otra parte, puede ser preferible que ambos compuestos sean liberados desde la misma matriz, ya que de esta forma pueden producirse, por ejemplo, comprimidos los cuales pueden dividirse. Dichos comprimidos son adecuados para la dosificación individual, y el proceso de producción de las correspondientes preparaciones puede simplificarse significativamente. Otro aspecto es que con la presencia de varios compuestos de estructuras diferentes, los compuestos pueden diferir con respecto a su estabilidad en la matriz durante un periodo de almacenamiento mayor. Además, el cambio de cantidad de un compuesto puede modificar el perfil de liberación de otros compuestos de manera impredecible en dichas preparaciones combinadas, lo que da como resultado un significativo gasto en la producción de preparaciones que tienen cantidades diferentes de los compuestos activos, ya que a partir del comportamiento de liberación de una preparación no se puede deducir el comportamiento de liberación de otra.

Por lo general, los medicamentos deben formularse de manera tal que los compuestos activos sean estables el mayor tiempo posible en condiciones de almacenamiento normalizadas. Los medicamentos también deben formularse de manera tal que los perfiles de liberación esperados de los compuestos activos no cambien durante un almacenamiento de larga duración.

También debería garantizarse que el perfil de liberación de un compuesto activo de una determinada formulación de liberación sostenida no cambie dependiendo de la cantidad del compuesto activo. Esto se aplica al caso en el que un solo compuesto o también varios compuestos están presentes en la preparación farmacéutica.

Además (también en el caso de combinaciones de compuestos activos), el perfil de liberación de cada compuesto individual debería ser seleccionable según se requiera. Las medidas que deben tomarse para lograr esto no deberían evitar, o ni siquiera entorpecer, los perfiles de liberación de compuestos activos adicionales, por ejemplo, en el caso de combinaciones de diferentes compuestos activos, que se elijan según se requiera. En consecuencia, no debería haber una dependencia mutua de los perfiles de liberación.

Para una variedad de aplicaciones terapéuticas existe una gran necesidad de preparaciones combinadas. En particular para la terapia contra el dolor, se requieren preparaciones combinadas que consten de analgésicos opioides y antagonistas correspondientes, en donde las respectivas preparaciones farmacéuticas liberan ambos compuestos de manera sostenida y también poseen las características mencionadas anteriormente. En la técnica anterior no se conocen formulaciones en matrices que garanticen una liberación sostenida de compuestos activos en general y de analgésicos opioides y sus antagonistas en particular, y que posean las características mencionadas anteriormente.

La solicitud de patente alemana DE 43 25 465 A1 se refiere al tratamiento de efectos secundarios durante la terapia contra el dolor mediante una preparación que consta de un agonista opioide y un antagonista. El rasgo caracterizador de esta invención es que el antagonista no debe liberarse de manera sostenida, mientras que el agonista debería liberarse de manera sostenida.

La solicitud de patente internacional WO 99/32120 también se refiere a una preparación que consta de un analgésico opioide y un antagonista. De acuerdo con esta invención, ambos compuestos deberían liberarse de manera sostenida. Sin embargo la estabilidad durante el almacenamiento y la dependencia mutua de los perfiles de liberación de los compuestos no constituye la materia objeto de esta solicitud.

El medicamento para el alivio del dolor Valoron® anteriormente mencionado es una combinación de tilidina/naloxona. Según los datos del fabricante, es una formulación a partir de la cual ambos compuestos activos se liberan de manera sostenida. La matriz utilizada comprende una parte importante de material hinchable en agua (hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)) y por lo tanto debe ser considerada una matriz de difusión (y posiblemente en parte erosiva) hinchable. La desventaja de esta formulación conocida es que la tilidina y la naloxona, dadas unas relaciones de masas idénticas pero cantidades absolutas distintas, muestran perfiles de liberación diferentes, si la liberación se mide para ciertos valores de pH. Las velocidades de liberación del agonista y el antagonista no son independientes entre sí, lo cual probablemente es debido a la formulación de liberación sostenida usada. Por consiguiente, es necesario que el médico lleve a cabo extensas experimentos de titulación para cada paciente individual si quiere aumentar la dosis, incluso aunque no cambie la relación de masas de tilidina:naloxona, ya que no puede suponer que los perfiles de liberación de ambos componentes permanecerán constantes. Por lo tanto, el intervalo de cantidades terapéuticamente utilizables del analgésico disponibles para el médico es limitado.

ES 2 320 748 T3

Un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones para una preparación farmacéutica que garanticen que los compuestos activos de las preparaciones se liberen de manera sostenida, que sean estables durante un largo periodo de almacenamiento y en las que la liberación de un compuesto no se modifique ni siquiera cuando se usen diferentes cantidades del compuesto activo. Otro objetivo de la invención es proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas que muestren las características anteriormente mencionadas y que no exhiban una dependencia mutua de los perfiles de liberación de los compuestos activos.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar métodos para producir formulaciones farmacéuticas que comprendan por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo y a partir de las cuales los compuestos se liberen de manera sostenida, reproduciblemente invariable y, cuando haya varios compuestos presentes, de manera independiente. Dichas formulaciones deberían permanecer estables incluso tras periodos de almacenamiento prolongados.

Un objetivo particular de la presente invención consiste en proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas que comprenden el antagonista opioide naloxona, en donde el compuesto activo es estable durante un tiempo de almacenamiento prolongado y se libera desde la preparación de manera sostenida y reproduciblemente invariable. En la técnica anterior no se conocen formulaciones que logren esto.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar formulaciones para preparaciones farmacéuticas para la terapia contra el dolor que comprendan por lo menos un analgésico opioide y por lo menos un antagonista que contrarreste el analgésico opioide, en donde la formulación sea estable durante un periodo de almacenamiento prolongado y en donde los compuestos activos se liberen desde la preparación de una forma independiente entre sí de manera sostenida, y reproduciblemente invariable.

Las características de las reivindicaciones independientes sirven para lograr estos y otros objetivos, que pueden observarse a partir de la siguiente descripción de la invención. Las realizaciones preferidas de la invención se definen en las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con la invención, los objetivos se alcanzan proporcionando una formulación farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto farmacéuticamente activo en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable, en donde la matriz está formada, con respecto a sus características de liberación esenciales, por etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso.

Sorprendentemente se ha observado que sólo las formulaciones que tienen una matriz de difusión (sustancialmente) no hinchable basada en etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso garantizan una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos activos presentes, independiente de los compuestos activos.

La formulación de la matriz de la invención, que es estable durante periodos de almacenamiento prolongados garantiza permanentemente que los compuestos activos siempre se liberen en porcentajes predeterminados y que las velocidades de liberación no tengan influencia una sobre otra. Para preparaciones combinadas que, por ejemplo, comprenden analgésicos opioides y los respectivos antagonistas, se evita el abuso de los medicamentos, que presupone que el agonista puede extraerse selectivamente de la formulación.

La formulación de acuerdo con la invención imposibilita la extracción selectiva del agonista de la preparación sin la correspondiente cantidad del antagonista, con independencia de la cantidad absoluta y relativa seleccionadas de agonista y antagonista. Además, dichas preparaciones reducen los efectos secundarios que por lo general se presentan durante la aplicación de opioides. Como los compuestos activos se liberan desde la misma matriz, es posible lograr un proceso de producción simplificado y más eficaz. Esto también se aplica para preparaciones combinadas que comprenden otros compuestos además de los analgésicos opioides o antagonistas de los mismos.

Por otra parte, la formulación de un medicamento de la invención garantiza que, dadas cantidades relativas idénticas, los compuestos activos muestran los mismos perfiles de liberación con independencia de la cantidad absoluta presente. Dicho comportamiento de liberación independiente le brinda al médico un amplio intervalo de cantidades absolutas utilizables de los compuestos activos, en donde se conoce la relación óptima de los compuestos (por ejemplo, para relaciones agonistas/antagonistas opioides). Por consiguiente, es posible ajustar cómodamente la dosificación para cada paciente individual, o bien aumentando la dosificación gradualmente o bien, de ser necesario, reduciendo la dosificación gradualmente. Esta capacidad para ajustar la dosificación para el paciente individual es extremadamente útil desde un punto de vista médico, igual que lo es el mayor cumplimiento.

Las formulaciones de la invención también permiten la producción de preparaciones farmacéuticas que liberan compuestos activos de estructuras diferentes con los mismos perfiles de liberación.

Debido a que la liberación predeterminable de compuestos activos desde la formulación de la invención no cambia con independencia de la cantidad y el número de compuestos y se lleva a cabo desde la misma matriz, una vez que se ha establecido una combinación de compuestos activos, pueden producirse preparaciones con diferentes cantidades de compuesto activo sin esfuerzo técnico significativo y pueden suministrarse las preparaciones correspondientes para diferentes áreas relevantes desde el punto de vista terapéutico.

ES 2 320 748 T3

Los rasgos caracterizadores de la presente invención son la liberación sostenida, invariable, y si hay varios compuestos activos presentes, independiente de los compuestos activos desde una matriz de difusión no hinchable (al menos no en un grado que resulte relevante para la liberación), quedando determinada la matriz, con respecto a sus características de liberación esenciales, por etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso, y permaneciendo estables los compuestos activos durante periodos de almacenamiento prolongados.

De acuerdo con la presente invención, “sostenida” o “liberación sostenida controlada” o “retardo” significan que se liberan sustancias farmacéuticamente activas desde un medicamento durante un periodo de tiempo mayor que en el caso de formulaciones conocidas de liberación inmediata. Con preferencia, la liberación se produce a lo largo de un periodo de tiempo de dos a veinticuatro horas, de dos a veinte horas, especialmente con mayor preferencia a lo largo de un periodo de tiempo de dos a dieciséis horas o de dos a doce horas, y cumpliendo las especificaciones los requisitos legales.

En el contexto de la presente invención, “liberación sostenida” no significa que los compuestos activos son liberados desde la formulación o el medicamento de una manera dependiente del pH. De acuerdo con la invención, la expresión “liberación sostenida” se refiere a la liberación de compuestos activos desde un medicamento durante un periodo de tiempo prolongado. Esto no implica la liberación controlada en un lugar definido; por lo tanto, no significa que los compuestos activos se liberan solo en el estomago o solo en el intestino. En consecuencia, la liberación de los compuestos activos desde las formulaciones de la invención se produce preferentemente de manera independiente con respecto al pH.

(Por supuesto, podría lograrse individualmente una liberación dependiente del pH en un lugar definido mediante, por ejemplo, el recubrimiento entérico del medicamento, aunque en la actualidad esto no parece ser ventajoso).

De acuerdo con la invención, “liberación independiente” significa que, dada la presencia de por lo menos dos compuestos activos, un cambio en la cantidad absoluta de un compuesto no tiene influencia sobre los perfiles de liberación de los otros compuestos, de manera que los perfiles de liberación de los otros compuestos no cambian. Para formulaciones de acuerdo con la invención, dicho comportamiento de liberación independiente es independiente del valor de pH para el cual se mide la liberación, o del proceso de producción. La independencia con respecto al pH en particular se aplica al intervalo ácido, es decir, para valores de $\text{pH} < 7$. El perfil de liberación (o comportamiento de liberación) se define como el cambio en la liberación del compuesto activo desde una formulación con el tiempo, proporcionándose la cantidad de cada compuesto activo liberada en porcentajes de la cantidad total del compuesto activo. El perfil de liberación se determina mediante ensayos conocidos.

Específicamente, esto significa que, por ejemplo, el perfil de liberación de la oxycodona, tal como se observa para una combinación de oxycodona/naloxona con 12 miligramos de oxycodona y 4 miligramos de naloxona, no cambia si una preparación correspondiente con la misma formulación contiene 12 miligramos de oxycodona, pero 6 miligramos de naloxona.

Con preferencia, la característica de liberación independiente se refiere a la situación en la que se comparan preparaciones de composición sustancialmente idéntica en cuanto al perfil de liberación. Las preparaciones de composición sustancialmente idéntica tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero, en cambio, son básicamente iguales con respecto a los componentes de la composición que influyen esencialmente sobre el comportamiento de liberación.

Si se comparan, por ejemplo, las preparaciones anteriormente mencionadas (en donde la primera preparación comprende 12 mg de oxycodona y 4 mg de naloxona, y la segunda preparación comprende 12 mg de oxycodona y 6 mg de naloxona), ambas preparaciones, siempre que tengan el mismo peso total, proporcionarán el mismo perfil de liberación para la oxycodona y la naloxona si la diferencia en la cantidad de naloxona se reemplaza por un componente en la formulación que típicamente no ejerza influencia sobre el comportamiento de liberación. Como se muestra en la sección de los ejemplos, la diferencia en la cantidad de naloxona puede reemplazarse por una sustancia de relleno típica farmacéuticamente inerte, tal como lactosa sin cambiar los perfiles de liberación.

Los expertos en la materia sabe bien que si la cantidad del compuesto activo en la que difieren dos preparaciones se reemplaza por una sustancia que es esencial para el comportamiento de liberación de la formulación, tal como etilcelulosa o un alcohol graso, pueden producirse diferencias en el comportamiento de liberación. Por ello, la característica de liberación independiente con preferencia se aplica a formulaciones que tienen cantidades diferentes de los compuestos activos pero, en cambio, son idénticas o por lo menos muy similares con respecto a los componentes que influyen esencialmente sobre el comportamiento de liberación (siempre que se comparen formulaciones del mismo peso total).

De acuerdo con la invención, el “comportamiento de liberación invariable” o “perfil de liberación invariable” se define de manera que el porcentaje de la cantidad absoluta de cada compuesto activo liberada por unidad de tiempo no cambia significativamente y permanece suficientemente constante (y por lo tanto no cambia sustancialmente) si se cambian las cantidades absolutas. Porcentajes suficientemente constantes significa que el porcentaje liberado por unidad de tiempo se desvía de un valor medio en no más del 20%, con preferencia en no más del 15% y especialmente con preferencia aún en no más del 10%. El valor medio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación. Por supuesto, la cantidad liberada por unidad de tiempo debe satisfacer los requisitos legales y regulatorios.

ES 2 320 748 T3

Específicamente, esto significa, por ejemplo, que dada una combinación de oxicodona/naloxona de 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se libera el 25% de oxicodona y el 20% de naloxona. Si la combinación de oxicodona/naloxona contiene en cambio 24 mg de oxicodona y 8 mg de naloxona, durante las primeras 4 horas se liberará también un 25% de oxicodona y un 20% de naloxona. En ambos casos, la desviación no será de más de un 20% con respecto al valor medio (que en este caso es 25% de oxicodona y 20% de naloxona).

Tal como se expuesto en líneas generales para el comportamiento de liberación independiente, la característica de liberación invariable también se refiere con preferencia a una situación en la que se comparan preparaciones de composición sustancialmente idéntica. Dichas preparaciones difieren con respecto a la cantidad de los compuestos activos pero tienen una composición igual o por lo menos muy similar con respecto a los componentes de la preparación que ejercen influencia sobre la liberación. Típicamente, la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplazará por la cantidad de un excipiente farmacéutico inerte que no ejerce sustancialmente ninguna influencia sobre el comportamiento de liberación de la preparación. Dicho excipiente farmacéutico puede ser lactosa, que es un sustancia de relleno típica en las preparaciones farmacéuticas. Los expertos en la materia saben bien que la característica de liberación invariable no se puede aplicar a preparaciones en las que la diferencia en la cantidad de un compuesto activo se reemplaza por sustancias de las que se sabe que influyen esencialmente en el comportamiento de liberación de la preparación, tales como etilcelulosa o alcoholes grasos.

En la sección de ejemplos, se expone que si una preparación comprende 20 mg de oxicodona y 1 mg de naloxona ó 20 mg de oxicodona y 10 mg de naloxona, y la diferencia de naloxona se reemplaza por lactosa, las dos preparaciones de peso idéntico proporcionan los mismos perfiles de liberación, de manera que exhiben un comportamiento de liberación sostenida, invariable e independiente.

De acuerdo con la invención, “estable durante el almacenamiento” o “estabilidad durante el almacenamiento” significa que durante el almacenamiento en condiciones normalizadas (por lo menos dos años a temperatura ambiente y humedad habitual) las cantidades de los compuestos activos de la formulación de un medicamento no se desvían con respecto a las cantidades iniciales en más de los valores dados en la especificación o en las directrices de las farmacopeas corrientes. De acuerdo con la invención, la estabilidad durante el almacenamiento también significa que una preparación producida de acuerdo con la invención puede almacenarse en condiciones normalizadas (60% de humedad relativa, 25°C) tal como se requiere para que sea admitida en el mercado.

De acuerdo con la invención, “estable durante el almacenamiento” o “estable en el tiempo” también significa que tras el almacenamiento en condiciones normalizadas los compuestos activos muestran los perfiles de liberación que tendrían si se usaran de inmediato sin almacenamiento. De acuerdo con la invención, las fluctuaciones aceptables con respecto al perfil de liberación se caracterizan porque la cantidad liberada por unidad de tiempo fluctúa en no más de un 20%, con preferencia en no más de un 15% y especialmente con preferencia en no más de un 10%, con respecto a un valor medio. El valor medio se calcula a partir de seis mediciones del perfil de liberación.

La expresión “estable durante el almacenamiento” se refiere al compuesto activo así como a los otros componentes dentro de la formulación de la invención, y por lo tanto también a la formulación en conjunto.

Con preferencia, la liberación de los compuestos activos desde una formulación de liberación sostenida se determina mediante el Método de la Cesta (*Basket Method*) de acuerdo con la USP a un pH = 1,2 ó un pH = 6,5 con HPLC.

La estabilidad durante el almacenamiento con preferencia se determina mediante el Método de la Cesta de acuerdo con la USP a un pH 1,2 con HPLC.

De acuerdo con la invención, el término “formulación” se refiere a la preparación de una sustancia farmacéuticamente activa con aditivos (medios auxiliares de la formulación) con el fin de permitir una liberación, distribución y desarrollo óptimos de actividad del compuesto activo para las respectivas aplicaciones.

De acuerdo con la invención, una matriz de difusión “no hinchable” o “sustancialmente no hinchable” es una formulación de matriz para la cual en la liberación de los compuestos activos no influye (o al menos no en grado significativo) el hinchamiento de la matriz (en particular en los fluidos fisiológicos de los sitios diana relevantes del cuerpo del paciente).

De acuerdo con la invención, la expresión matriz de difusión “sustancialmente no hinchable” también se refiere a una matriz cuyo volumen aumentará en aproximadamente un 300%, con preferencia en aproximadamente un 200%, con mayor preferencia en aproximadamente un 100%, en aproximadamente un 75% o en aproximadamente un 50%, incluso con mayor preferencia en aproximadamente un 30% o en aproximadamente un 20% y con la mayor preferencia en aproximadamente un 15%, en aproximadamente un 10%, en aproximadamente un 5% o en aproximadamente un 1% en soluciones acuosas (y en particular en los fluidos fisiológicos de los sitios diana relevantes del cuerpo del paciente).

En la actualidad se ha observado sorprendentemente que las formulaciones para medicamentos con una matriz de difusión sustancialmente no hinchable permiten una liberación sostenida, invariable y, cuando hay varios compuestos

ES 2 320 748 T3

presentes, independiente de los compuestos activos, cuando la matriz de difusión comprende etilcelulosa como sustancia para formar el armazón de la matriz y además esta determinada con respecto a sus características de liberación esenciales por etilcelulosa y/o por lo menos un alcohol graso. Adicionalmente, dichas formulaciones se caracterizan por una buena estabilidad durante el almacenamiento. Sobre la base de los conocimientos actuales, principalmente las formulaciones con dicha matriz de difusión permiten la liberación de los compuestos activos según la manera de la invención antes mencionada. Actualmente, las formulaciones con una matriz de difusión (sustancialmente) hinchable o una matriz erosiva no se consideran adecuadas para eso.

Por lo tanto, las sustancias hinchables en agua y en particular los polímeros solubles en agua no pueden usarse por lo general como sustancias para formar el armazón en la producción de matrices para formulaciones de acuerdo con la invención. En particular, los polímeros comunes para la formación de matrices tales como polivinilpirridona, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroximetilcelulosa, poli(alcoholes vinílicos), alginatos, hidroxialquilcelulosa hidratada y éter de hidroxipropilmetilcelulosa actualmente no se consideran adecuados para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención.

Las sustancias para formar el armazón que pueden formar matrices de difusión no hinchables pueden usarse para producir formulaciones de acuerdo con la invención si las mismas proporcionan un comportamiento de liberación del compuesto activo de acuerdo con la invención, es decir, una liberación sostenida, invariable y, cuando hay varios componentes presentes, independiente, así como una estabilidad durante el almacenamiento de la formulación. Los polímeros insolubles en agua, que comúnmente se usan para la producción de preparaciones farmacéuticas de liberación sostenida basadas en matrices tampoco pueden utilizarse directamente en la producción de formulaciones de acuerdo con la invención. Las sustancias comunes para formar el armazón tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, copolímeros de etoxietilmetacrilato, cianoetilmetacrilato, copolímeros de aminoalquilmetacrilato, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), polimetacrilatos, copolímeros de poli(metilmetacrilato), poli(acrilamina o ácido algínico, en la actualidad no se consideran adecuadas para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención.

Las matrices que se basan en polimetacrilatos (como, por ejemplo, Eudragit® RS30D y Eudragit® RL30D) o que comprenden cantidades relevantes de material hinchable en agua, en particular de hidroxialquilcelulosa tal como HPMC, actualmente no se consideran útiles de acuerdo con la invención.

En la actualidad, las alquilcelulosas por lo general tampoco se considerarán para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención. La propilcelulosa, por ejemplo, tiene un carácter demasiado lipófilo para producir matrices con características de liberación de acuerdo con la invención. La metilcelulosa tampoco es adecuada para las formulaciones de acuerdo con la invención.

De acuerdo con la invención, la matriz que garantiza la liberación sostenida del compuesto activo se seleccionará de manera tal que la liberación de los compuestos activos se lleve a cabo de manera sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, y que la formulación sea estable durante el almacenamiento. Con preferencia, dichas matrices comprenden polímeros basados en etilcelulosa, siendo la etilcelulosa un polímero espacialmente preferido. Se prefieren específicamente matrices que comprenden polímeros disponibles en el mercado bajo la marca comercial Surelease®. En particular, se prefiere el uso de Surelease® E-7-7050.

Otros métodos de retardo, tales como por ejemplo recubrimientos peliculares que garantizan una liberación sostenida, en la actualidad no se consideran adecuados para la producción de formulaciones que proporcionan un comportamiento de liberación de los compuestos activos que se produzca de acuerdo con la invención. Además, los mismos no se consideran adecuados para la producción de formulaciones que garantizan que la formulación sea estable durante el almacenamiento.

Para formulaciones de acuerdo con la invención que comprenden una matriz de difusión no hinchable sobre una base de etilcelulosa, la cantidad de etilcelulosa (o Surelease® E-7-7050) de la matriz variará entre el 1 y el 15%, con preferencia entre el 3 y el 12%, con particular preferencia entre el 5 y el 9% y con mayor preferencia aún entre el 6 y el 8%. Los porcentajes indican la cantidad de etilcelulosa (o Surelease®) con respecto al peso total de la preparación.

Las formulaciones de acuerdo con la preparación preferentemente comprenden un alcohol graso como segundo componente que tiene un efecto de liberación sostenida además de la etilcelulosa. Los alcoholes grasos pueden comprender alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetilestearílico, cerílico y/o cetílico. Con preferencia, se utilizarán alcohol estearílico y/o cetílico. La cantidad de alcohol graso en la matriz será de entre el 5 y el 30%, con preferencia entre el 10 y el 25% y particularmente con preferencia entre el 15 y el 20%. Se prefiere particularmente una cantidad de alcohol graso de sustancialmente 20% (si la matriz se produce mediante granulación por pulverización) o de sustancialmente 18% (si la matriz se produce mediante extrusión). Todos los porcentajes que indican la cantidad de alcohol graso se refieren al peso total de la preparación.

Las formulaciones con un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención comprenden en particular matrices que comprenden etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso como componentes que influyen esencialmente en las características de liberación de la matriz. La cantidad de etilcelulosa y el por lo menos un alcohol graso puede variar significativamente, de manera que pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Aunque las preparaciones de la invención habitualmente comprenden ambos componentes anteriormente mencionados, en

ES 2 320 748 T3

algunos casos puede preferirse que las preparaciones comprendan solo etilcelulosa o el(los) alcohol(es) graso(s) como componentes que determinan la liberación.

5 De ser necesario, las formulaciones de acuerdo con la invención pueden comprender otros componentes que tengan un efecto de liberación sostenida. Sin embargo, debe garantizarse que la liberación de los compuestos activos desde la formulación y la estabilidad durante el almacenamiento de la formulación estén de acuerdo con la invención y que no se influya en los mismos negativamente. Dichos componentes adicionales con efecto de liberación sostenida pueden comprender polialquilenglicoles y en particular preferentemente polietilenglicoles.

10 De acuerdo con la invención, las formulaciones que proporcionan una liberación de los compuestos activos de acuerdo con la invención pueden comprender, además de los polímeros que forman la matriz, sustancias de relleno y sustancias adicionales, tales como medios auxiliares de granulación, lubricantes, colorantes, agentes de fluidez y plastificantes.

15 Como sustancias de relleno pueden usarse lactosa, glucosa o sacarosa, almidones y sus hidrolizados, celulosa microcristalina, *cellactose*, alcoholes de azúcares tales como sorbitol o manitol, sales de calcio poco solubles tales como hidrógeno fosfato cálcico, fosfato dicálcico o tricálcico.

20 Puede usarse povidona como medios auxiliares de granulación.

Preferentemente, pueden usarse como agentes de fluidez o lubricantes, sílice altamente dispersa (Aerosil®), talco, almidón de maíz, óxido magnésico y estearato de magnesio y/o calcio.

25 El estearato de magnesio y/o el estearato de calcio pueden usarse preferentemente como lubricantes. También pueden usarse preferentemente ácidos grasos tales como ácido esteárico, o grasas tales como aceite de ricino hidratado.

Los polietilenglicoles y los alcoholes grasos como el alcohol cetílico y/o estearílico y/o el alcohol cetosteárico también pueden usarse como sustancias adicionales que influyen en el retardo.

30 Otros excipientes farmacéuticamente aceptables que se conocen en la técnica, tales como surfactantes, agentes de conservación, diluyentes, medios auxiliares de granulación, colorantes, compuestos aromáticos, detergentes, tampones y/o agentes anti-adherentes, también pueden incluirse en la matriz de liberación sostenida, si la formulación sigue proporcionando un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención, es decir, una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente. Dichas formulaciones también deben proporcionar una buena estabilidad durante el almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz.

35 Si se usan sustancias de relleno y sustancias adicionales tales como colorantes y los lubricantes, agentes de fluidez y plastificantes mencionados, hay que tener cuidado de que, de acuerdo con la invención, solo se usan aquellas combinaciones junto con la sustancia de formación de la matriz y/o las sustancias de formación de la matriz, que garantizan perfiles de liberación de los compuestos activos de acuerdo con la invención.

Todos estos componentes adicionales de las formulaciones se seleccionarán de manera tal que la matriz de liberación reciba el carácter de una matriz de difusión sustancialmente no hinchable en agua o en tampón y no erosiva.

45 De acuerdo con la invención, se prefiere especialmente una formulación que comprende etilcelulosa o Surelease® E-7-7050 como sustancia de construcción de la matriz, alcohol estearílico como alcohol graso, estearato de magnesio como lubricante, lactosa como sustancia de relleno y povidona como medios auxiliares de granulación.

50 Las matrices de acuerdo con la invención pueden usarse para producir preparaciones que liberan compuestos activos de manera sostenida, independiente e invariable, y que liberan cantidades iguales de los compuestos activos por unidad de tiempo. Específicamente, esto significa que en el caso de una combinación de oxicodona/naloxona que contiene 12 mg de oxicodona y 4 mg de naloxona, se libera un 25% de oxicodona y un 25% de naloxona dentro de las primeras 4 horas. De forma correspondiente, en el caso de una combinación de oxicodona/naloxona que contiene 24 mg de oxicodona y 8 mg de naloxona, se libera el 25% de oxicodona y el 25% de naloxona durante las primeras 4 horas, siendo la desviación en ambos casos no mayor que un 20% del valor medio (que en este caso es el 25% de oxicodona o naloxona).

60 Dicha igualdad en el comportamiento de liberación para ambos compuestos activos puede ser deseable por aspectos médicos.

Una realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan de 1% a 40%, con preferencia de 5% a 35%, con mayor preferencia entre 10% y 30%, y con mayor preferencia aún entre 15% y 25% de oxicodona y/o naloxona tras 15 minutos. En otras realizaciones preferidas de la invención, se liberan de 15% a 20%, de 20% a 25%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20% o aproximadamente el 25% de oxicodona y/o naloxona tras 15 minutos.

Otra realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 25% y 65%, con preferencia entre 30% y 60%, con mayor preferencia entre 35% y 55%, y con mayor preferencia aún entre 40% y 50% de oxico-

ES 2 320 748 T3

dona y/o naloxona tras una hora. Las realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan entre 40% y 45%, entre 45% y 50%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% o aproximadamente el 50% de oxycodona y/o naloxona tras una hora.

5 Todavía otra realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 40% y 85%, con preferencia entre 45% y 80%, con mayor preferencia entre 45% y 75%, y con mayor preferencia aún entre 45% y 55%, entre 50% y 60%, entre 55% y 65%, entre 65% y 75%, o entre 75% y 85% de oxycodona y/o naloxona tras 2 horas. Las realizaciones preferidas también comprenden preparaciones que liberan aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 55%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70%,
10 aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 85% de oxycodona y/o naloxona tras 2 horas.

Una realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 60% y 100%, con preferencia entre 75% y 95%, con mayor preferencia entre 80% y 95%, y con mayor preferencia aún entre 80% y 90% de oxycodona y/o naloxona tras 4 horas. Las realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan entre 80% y 85%, entre 85% y 90%, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85% o aproximadamente el 90% de oxycodona y/o naloxona tras 4 horas.

Una realización preferida de la invención también se refiere a preparaciones que liberan entre 65% y 100%, con preferencia entre 75% y 100%, con mayor preferencia entre 80% y 95%, y con mayor preferencia aún entre 80% y 85%, entre 85% y 90% o entre 90% y 95% de oxycodona y/o naloxona tras 7 horas. Las realizaciones preferidas de la invención también se refieren a preparaciones que liberan aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85%, aproximadamente el 90% o aproximadamente el 95% de oxycodona y/o naloxona tras 7 horas.

25 Todavía otra realización preferida de la invención se refiere a preparaciones que liberan entre 85% y 100%, con preferencia entre 90% y 100%, con mayor preferencia entre 95% y 100%, y con mayor preferencia aún aproximadamente el 95% o el 100% de oxycodona y/o naloxona tras 12 horas.

Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden producirse como toda forma de aplicación común que, en principio, es adecuada para formulaciones de retardo y que garantiza que los compuestos activos sean liberados de una manera según la invención. Son especialmente adecuados los comprimidos, los comprimidos multicapa y las cápsulas. Pueden usarse formas de aplicación adicionales como gránulos o polvos, siendo admisibles únicamente aquellas formas de aplicación que proporcionan un retardo suficiente y un comportamiento de liberación de acuerdo con la invención.

35 Las preparaciones farmacéuticas también pueden comprender recubrimientos peliculares. Sin embargo, debe garantizarse que los recubrimientos peliculares no ejerzan una influencia negativa sobre las propiedades de liberación de los compuestos activos desde la matriz y la estabilidad durante el almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz. Dichos recubrimientos peliculares pueden ser coloreados o pueden comprender una dosificación inicial de los compuestos activos si así se requiere. Los compuestos activos de esta dosificación inicial se liberarán de inmediato de manera que se alcance muy rápidamente el nivel en el plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz. Debe garantizarse que, al recubrir las preparaciones de acuerdo con la invención, no se influya negativamente en el comportamiento de liberación de los compuestos activos.

45 Los compuestos activos que están comprendidos en la formulación de acuerdo con la invención y que son liberados de manera sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, desde la matriz de la invención, y que también son estables durante el almacenamiento dentro de la matriz, no se limitan a una clase especial de compuestos.

50 Los compuestos farmacéuticamente activos de acuerdo con la presente invención comprenden por lo tanto agentes antipiréticos, analgésicos y anti-inflamatorios tales como indometacina, aspirina, diclofenaco, ibuprofeno, agentes antiulcerosos tales como sulpirida, vasodilatadores coronarios tales como nifedipina, vasodilatadores periféricos tales como tartrato de ifenprodilo, antibióticos tales como ampicilina, cloramfenicol o eritromicina, agentes antimicrobianos sintéticos tales como ácido nalidíxico, agentes antiespasmódicos tales como bromuro de propantelina, agentes anti-tusivos y antiasmáticos tales como teofilina o aminofilina, broncodilatadores tales como diprofilina, diuréticos tales como furosemida, relajantes musculares tales como carbamato de clorofenesina, agentes mejoradores del metabolismo cerebral tales como clorhidrato de meclofenoxato, tranquilizantes menores tales como oxazolam, diazepam o clotiazepam, tranquilizantes mayores tales como sulpirida, betabloqueantes tales como pindolol, agentes antiarrítmicos tales como clorhidrato de procainamida, anticoagulantes tales como clorhidrato de ticlopidina, antiépilépticos tales como fenitoína, antihistamínicos tales como maleato de clorfeniramina, antieméticos tales como clorhidrato de difenidol, agentes antihipertensivos tales como clorhidrato de dimetilaminoetil reserpilinato, agentes simpatomiméticos tales como mesilato de dihidroergotamina, expectorantes tales como clorhidrato de bromhexina, agentes antidiabéticos orales tales como glibenclamida, fármacos para el sistema cardiovascular tales como ubidecarenona, preparaciones con hierro tales como sulfato ferroso, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos o vitaminas. En particular se prefieren los analgésicos que comprenden el grupo de los opiáceos y opioides tales como oxycodona, morfina, dihidrocodeína, oximorfina, buprenorfina o tramadol. También se prefieren antagonistas analgésicos tales como naltrexona o naloxona. Pueden encontrarse otros agonistas y antagonistas opioides, por ejemplo, en el documento WO 99/32119.

ES 2 320 748 T3

En particular se prefieren formulaciones de acuerdo con la invención que comprenden analgésicos opioides (agonistas opioides) y/o antagonistas opioides como compuestos farmacéuticamente activos.

De acuerdo con la invención, los analgésicos opioides o los agonistas opioides comprenden todos los compuestos que pertenecen a la clase NO2A de analgésicos opioides de acuerdo con la Clasificación ATC de la OMS, y que exhiben un efecto analgésico en la aplicación de acuerdo con la invención. Preferentemente, se selecciona un agonista opioide del grupo de morfina, oxycodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y sus derivados, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol, hidrocodona. Otros ejemplos de analgésicos utilizables de acuerdo con la invención son meperidina, oximorfona, alfaprodina, anileridina, dextromoramida, metopón, levorfanol, fenazocina, etoheptazina, propiram, profadol, fenampromida, tiambuteno, folcodeína, codeína, dihidrocodeinona, fentanilo, 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-transcarbetoxi-A'-ciclohexeno, 3-dimetilamino-0-(4-metoxifenil-carbamoil)-propiofenona oxima, (-) β -2'-hidroxi-2, 9-dimetil-5-fenil-6,7-benzomorfolano, (-)2'-hidroxi-2-(3-metil-2-butenil)-9-metil-5-fenil-6,7-benzomorfolano, pirinitramida, (-) α -5,9-dietil-2'-hidroxi-2-metil-6, 7-benzomorfolano, 1-(2-dimetilaminoetil)-4,5,6,7-tetrahidro-3-metil-4-oxo-6-fenil-indol-2-carboxilato de etilo, 1-benzoilmetil-2, 3-dimetil-3-(m-hidroxi-fenil)-piperidina, N-alil-7 α (1-R-hidroxi-1-metilbutil)-6,14-endo-etanotetrahidronororipavina, (-)2'-hidroxi-2-metil-6,7-benzomorfolano, noracilmetadol, fenoperidina, α -d1-metadol, α -1-metadol, β -d1-acetilmetadol, α -1-acetilmetadol y β -1-acetilmetadol. Estas listas no deben interpretarse como exclusivas.

Los agonistas opioides analgésicamente eficaces que se prefieren especialmente son oxycodona, hidrocodona, hidromorfona, morfina, codeína, dihidrocodeína, metadona, oximorfona, fentanilo y sufentanilo. Específicamente, el agonista opioide es oxycodona.

De acuerdo con la invención, los antagonistas comprenden aquellos compuestos que contrarrestan a los agonistas opioides (tal como se definió anteriormente). Dichos compuestos también pueden encontrarse en la Clasificación ATC de la OMS. De acuerdo con la invención, se prefieren los compuestos que al ser aplicados de acuerdo con la invención disminuyen los efectos secundarios, los efectos de habituación y el potencial de adicción causado por los agonistas opioides. Los antagonistas pueden comprender, entre otros, naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonaazinen, metilnaltrexona, quetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6- β -naloxol y 6- β -naltrexol.

Los antagonistas especialmente preferidos comprenden naltrexona, nalmefeno y naloxona. Se prefiere específicamente naloxona como antagonista.

De acuerdo con la invención, se prefieren particularmente las formulaciones con una combinación de oxycodona como agonista y naloxona como antagonista. Con preferencia, hay exceso de agonista en comparación con el antagonista. El exceso del agonista se define basándose en la cantidad de la dosificación unitaria del antagonista presente en la preparación combinada. El alcance del exceso del agonista opioide habitualmente se proporciona en términos de la relación de peso del agonista con respecto al antagonista.

En el caso de oxycodona y naloxona, las relaciones de peso preferidas del agonista con respecto al antagonista están situadas dentro de un intervalo de relaciones de peso de 25:1 como máximo, y en especial se prefieren los intervalos de relación de peso de 15:1, 10:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

Las cantidades absolutas de agonista y antagonista a usar dependen de la elección de los compuestos activos. De acuerdo con la invención, hay que tener cuidado de que el agonista y el antagonista sean liberados desde la preparación farmacéutica que se ha formulado para liberación sostenida, únicamente de una manera independiente e invariable.

Si se usan oxycodona y naloxona para una preparación combinada, se usan con preferencia entre 10 y 150 mg, con especial preferencia entre 10 y 80 mg de oxycodona (cantidades típicas para su uso), y con preferencia entre 1 y 50 mg de naloxona por dosificación unitaria.

En otras realizaciones preferidas de la invención, las preparaciones pueden comprender entre 5 y 50 mg de oxycodona, entre 10 y 40 mg de oxycodona, entre 10 y 30 mg de oxycodona o aproximadamente 20 mg de oxycodona. Las realizaciones preferidas de la invención también pueden comprender preparaciones con entre 1 y 40 mg de naloxona, entre 1 y 30 mg de naloxona, entre 1 y 20 mg de naloxona o entre 1 y 10 mg de naloxona por dosificación unitaria.

De acuerdo con la invención, la relación entre oxycodona y naloxona debe elegirse de manera tal que se garanticen los perfiles de liberación para ambas sustancias activas de acuerdo con la invención y que el agonista pueda exhibir su efecto analgésico, mientras que la cantidad del antagonista se elige de manera tal que se reduzcan o anulen los efectos fomentadores de la habituación o adicción y los efectos secundarios del agonista, sin influir (sustancialmente) en el efecto analgésico del agonista. De acuerdo con la invención, el desarrollo de una habituación y una adicción así como de estreñimiento pertinaz y depresión respiratoria deben considerarse como efectos secundarios de agonistas opioides analgésicamente eficaces.

Aun cuando esto podría no haberse indicado expresamente, el término "agonista" o "antagonista" siempre comprende derivados, sales y similares farmacéuticamente aceptables y de acción idéntica. Si, por ejemplo, se menciona oxycodona o naloxona, esto también comprende, además de la base libre, su clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato, succinato y similares.

ES 2 320 748 T3

De acuerdo con la invención, los agonistas y antagonistas se formulan de manera tal que se liberan desde la preparación farmacéutica resultante de manera sostenida, independiente e invariable. Esto no significa que hay exceso de antagonista en comparación con el agonista. Por el contrario, se prefiere que en formulaciones que comprenden una combinación de agonista/antagonista, que exhiben un perfil de liberación de acuerdo con la invención, haya exceso de agonista en comparación con el antagonista.

Las preparaciones producidas de acuerdo con la invención pueden aplicarse por vía oral, nasal, rectal y/o por inhalación para su uso en la terapia contra el dolor. De acuerdo con la invención, no se prevé la aplicación parenteral. Se prefiere especialmente una formulación para aplicación oral.

Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden producirse insertando el compuesto activo en la matriz mediante, por ejemplo, fusión, congelación con pulverización, secado por atomización, granulado, elaboración de comprimidos por compresión directa y/o extrusión.

Las preparaciones farmacéuticas o las fases preliminares de las mismas que se realicen de acuerdo con la invención pueden producirse mediante granulación por acumulación o por degradación. Una realización preferida es la producción mediante granulación por pulverización con posterior secado de los gránulos. Otra realización preferida es la producción de gránulos mediante granulación por acumulación en un tambor o sobre un disco de granulación. A continuación los gránulos pueden prensarse para formar, por ejemplo, comprimidos, usando sustancias y procedimientos adicionales adecuados.

Los expertos en la materia están familiarizados con la tecnología de la granulación según se aplica a la tecnología farmacéutica. Los ejemplos de realizaciones (véase más adelante) revelan realizaciones específicas de la invención. Sin embargo, queda claramente dentro del alcance de los expertos en la materia adaptar los parámetros del proceso para alcanzar objetivos específicos.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención o los precursores de las mismas pueden producirse ventajosamente por extrusión (en vez de por granulación), ya que pueden omitirse varias etapas de procesado (tales como el secado de los granulados durante la granulación por pulverización), de manera que las formulaciones de acuerdo con la invención puedan producirse de manera eficaz y con costes más bajos.

Como la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión es un proceso continuo, pueden omitirse varias etapas del procesado (en comparación con otros métodos de producción, tales como la granulación por pulverización), lo que conduce a una producción más eficaz de las formulaciones de acuerdo con la invención.

Para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión, pueden omitirse el Surelease®.

E-7-7050, que comprende sebacato de dibutilo como plastificante y otros componentes adicionales, y puede usarse directamente etilcelulosa, lo que da como resultado un proceso de producción más económico y eficaz.

Resulta especialmente ventajosa la producción de preparaciones farmacéuticas o las fases preliminares de las mismas, que se producen de acuerdo con la invención, mediante tecnología de extrusión. En una realización preferida, las preparaciones farmacéuticas o las fases preliminares de las mismas se producen por extrusión en fusión con extrusoras de co-rotación o contra-rotación que comprenden dos husillos. Otra realización preferida es la producción por medio de extrusión, con extrusoras que comprenden uno o más husillos. Estas extrusoras también pueden comprender elementos de amasamiento.

La extrusión también es un proceso de producción bien establecido dentro de la tecnología farmacéutica y es bien conocido por aquellos expertos en la materia. Los expertos en la materia saben bien que durante el proceso de extrusión, pueden variarse diversos parámetros, tales como la velocidad de alimentación, la velocidad de los husillos, la temperatura de calentamiento de las diferentes zonas de la extrusora (si las hay), el contenido de agua, etcétera, para obtener productos de las características deseadas. La sección de los ejemplos proporciona numerosos ejemplos de preparaciones de acuerdo con la invención que han sido producidas por extrusión.

Los parámetros mencionados anteriormente dependerán del tipo específico de extrusora usada. Para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención, la extrusión puede llevarse a cabo con una o múltiples extrusoras de husillos que pueden ser de husillos contra-rotativos o co-rotativos. La velocidad de alimentación de los componentes depende del tipo específico de extrusora.

Los parámetros antes mencionados dependerán del tipo específico de extrusora utilizada. Durante la extrusión, la temperatura de las zonas de calentamiento, en las que los componentes de la formulación de la invención se funden, puede ser de entre 40 y 120°C, con preferencia entre 50 y 100°C, con mayor preferencia entre 50 y 90°C, con mayor preferencia aún entre 50 y 70°C, y con la mayor preferencia entre 50 y 65°C, en particular si se usan extrusoras de doble husillo con contra-rotación (tales como una Leistritz Micro 18 GGL). Los expertos en la materia saben bien que no es necesario calentar todas las zonas de calentamiento. En particular detrás del alimentador donde los componentes se mezclan, puede ser necesario un enfriamiento a aproximadamente 25°C. La velocidad de los husillos puede variar entre 100 y 500 revoluciones por minuto (rpm), con preferencia entre 100 y 250 rpm, con mayor preferencia entre 100 y 200 rpm, y con la mayor preferencia aproximadamente 150 rpm, en particular si se usan extrusoras de doble

ES 2 320 748 T3

husillo con contra-rotación (tales como una Leistritz Micro 18 GGL). La geometría y el diámetro de la boquilla pueden seleccionarse según se necesite. El diámetro de la boquilla de las extrusoras usadas comúnmente es típicamente de entre 1 y 10 mm, con preferencia entre 2 y 8 mm, y con la mayor preferencia entre 3 y 5 mm. Las diferentes extrusoras pueden diferir con respecto a su configuración y comprender, por ejemplo, elementos de amasamiento. La relación de la longitud con respecto al diámetro del husillo de extrusoras que pueden usarse para la producción de preparaciones de la invención típicamente es de forma aproximada 40:1.

Los perfiles de husillos típicos que pueden usarse en la producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión se muestran en las Figuras 1A y 1B. Los procedimientos de extrusión para la producción de preparaciones farmacéuticas que exhiben una liberación sostenida son bien conocidos por los expertos en la materia.

En una realización preferida, para la producción de formulaciones de acuerdo con la invención se usa una extrusora de doble husillo con contra-rotación. Esta puede ser, por ejemplo, una extrusora del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Alemania). Para esta realización preferida, la extrusora no tiene elementos de amasamiento (véase también la Figura 1A). La velocidad de alimentación de los componentes usados para la producción de la formulación de acuerdo con la invención es de entre 1 y 3 kg/h, con preferencia entre 1 y 2 kg/h. En particular se prefiere una velocidad de alimentación de 1,5 kg/h. La temperatura de las zonas de calentamiento es de entre 40° y 120°C, 50° y 100°C, con preferencia entre 50° y 90°C, con mayor preferencia entre 50° y 70°C. En particular se prefiere que esté entre 50° y 65°C. La extrusora proporciona 10 zonas de calentamiento. En la primera zona de calentamiento, los componentes generalmente se enfrían a aproximadamente 25°C. La temperatura en las otras zonas de calentamiento será entonces preferentemente de forma aproximada de entre 50° y 65°C, y puede variar para cada zona de calentamiento. La velocidad de los husillos estará entre 1 y 500 rpm, con preferencia entre 1 y 250 rpm, con mayor preferencia entre 120 y 200 rpm, y con mayor preferencia aún aproximadamente 150 rpm. El diámetro de la boquilla estará entre 1 y 10 mm, con preferencia entre 2 y 8 mm, o entre 3 y 5 mm. En una realización particularmente preferida de la invención, el diámetro de la boquilla es de aproximadamente 3 mm.

Por lo general, las temperaturas de las zonas de calentamiento tienen que ser seleccionadas de manera tal que no se desarrollen temperaturas que puedan destruir los compuestos farmacéuticamente activos. La velocidad de alimentación y la velocidad de los husillos se seleccionarán para que los compuestos farmacéuticamente activos sean liberados desde las preparaciones producidas por extrusión de manera sostenida, independiente e invariable, y sean estables durante el almacenamiento dentro de la matriz. Si, por ejemplo, la velocidad de alimentación aumenta, la velocidad de los husillos puede que deba aumentarse de manera acorde para garantizar el mismo retardo.

Los expertos en la materia saben que todos los parámetros anteriormente mencionados dependen de las condiciones de producción específicas (tipo de extrusora, geometría de los husillos, número de componentes, etcétera) y tal vez haya que adaptarlos para que las preparaciones producidas por extrusión proporcionen una liberación sostenida, independiente e invariable, así como la estabilidad durante el almacenamiento antes mencionada. Los expertos en la materia saben cómo ajustar adecuadamente los parámetros antes mencionados.

Los expertos en la materia pueden deducir a partir de los ejemplos (véase más adelante) que cambiando los parámetros durante la extrusión y cambiando la composición con respecto a los compuestos que son sustancialmente responsables del comportamiento de liberación de las preparaciones, pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación. Por lo tanto, la presente invención permite en primer lugar producir una preparación con un perfil de liberación deseado para oxycodona y naloxona o naloxona solamente, variando por ejemplo la cantidad de alcoholes grasos o la etilcelulosa polimérica que forma la matriz, así como los parámetros de producción tales como temperatura, velocidad de los husillos (durante la extrusión) o la fuerza de presión durante la producción de los comprimidos.

Una vez que se ha obtenido una preparación con el perfil de liberación deseado, las preparaciones de acuerdo con la invención les permiten a los expertos en la materia cambiar las cantidades de las preparaciones con respecto a los compuestos activos tal como se expresó en líneas generales anteriormente. Sin embargo, las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los compuestos activos pero, por otro lado, con una composición sustancialmente idéntica, proporcionarán las características de liberación sostenida, invariable e independiente.

La sección de los ejemplos por lo tanto da a conocer numerosos ejemplos que muestran que pueden obtenerse preparaciones con diferentes perfiles de liberación cambiando la cantidad de, por ejemplo, etilcelulosa. Otros ejemplos muestran que una vez que se ha establecido una preparación con perfiles de liberación deseados, el cambio en la cantidad de naloxona no influirá sobre el comportamiento de liberación de dichas preparaciones si la diferencia en la cantidad del compuesto activo se reemplaza por excipientes farmacéuticamente inertes tales como lactosa.

La producción de formulaciones de acuerdo con la invención por extrusión se prefiere con las formulaciones que comprenden analgésicos opioides y antagonistas opioides como compuestos activos. En particular se prefiere la producción de formulaciones de acuerdo con la invención que comprendan oxycodona y naloxona, en donde las relaciones de pesos preferidas del agonista con respecto al antagonista están dentro de una relación de pesos que va desde un máximo de 25:1, preferentemente de 20:1, 15:1, 10:1, 5:1, 2:1 y 1:1.

Una realización preferida de la invención se refiere a una preparación que comprende la matriz de la invención y naloxona como el compuesto farmacéuticamente activo. Dichas preparaciones pueden usarse ventajosamente para una variedad de indicaciones diferentes.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que como compuesto farmacéuticamente activo comprenden un antagonista opioide tal como naloxona pueden usarse, por ejemplo, para un tratamiento completo o parcial de efectos secundarios inducidos por opioides. Dichos efectos secundarios pueden comprender vértigo, depresión respiratoria, abuso de opioides, desarrollo de tolerancia y adicción, y en particular estreñimiento pertinaz.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona como compuesto farmacéuticamente activo con preferencia se usan en el tratamiento de estreñimiento pertinaz inducido por opioides. Casi el 90% de los pacientes bajo tratamiento con opioides muestran signos de estreñimiento pertinaz, que pueden ser responsables de otras afecciones adicionales tales como malestar, tensión y dolor en el abdomen, náuseas y emesis, anorexia, hemorroides, fisuras anales, incontinencia fecal, diarrea paradójica, retención de orina, pseudoobstrucción intestinal y decúbito del colon que puede conducir a perforación (Neuenschanter *et. al.* (2002), Palliativmedizin auf einen Blick, Schweizerische Krebsliga).

Hasta ahora, el estreñimiento pertinaz inducido por opioides se ha tratado mediante la aplicación de laxantes. Sin embargo, la aplicación de los laxantes típicos no permite el tratamiento simultáneo de otros efectos secundarios inducidos por opioides.

La ventaja del uso de las preparaciones de la invención que comprenden naloxona es que las preparaciones de la invención permiten una liberación sostenida del antagonista naloxona. Si, por ejemplo, los pacientes que sufren dolor se tratan simultáneamente con analgésicos opioides, la aplicación de dichas preparaciones que comprenden naloxona permitirá un tratamiento a largo plazo de efectos secundarios inducidos por opioides, incluido el estreñimiento pertinaz. En particular, la aplicación de naloxona como formulación de liberación sostenida debería permitir un tratamiento eficaz del estreñimiento pertinaz inducido por opioides. Al mismo tiempo, se garantiza que no se desarrolle tolerancia a los analgésicos opioides si se realiza una aplicación simultánea. Además, el uso de naloxona no conduce a ninguna perturbación en el metabolismo del agua y electrolítico, y no induce irritación del colon.

La provisión de una formulación de liberación sostenida que comprende naloxona como el único compuesto de agente activo farmacéutico también tiene la ventaja de que los pacientes que son tratados con analgésicos opioides pueden recibir una dosis de naloxona que es suficiente para contrarrestar los efectos secundarios inducidos por los opioides sin conducir a una significativa reducción de la analgesia. Al disponer de las preparaciones de la invención que comprenden diferentes cantidades de naloxona, se goza de la posibilidad de tratar específicamente pacientes que necesitan un tratamiento contra el dolor y que reciben diferentes cantidades de agonistas opioides o que son tratados con diferentes agonistas opioides.

Todavía otra realización preferida de la invención se refiere al uso de preparaciones de la invención que comprenden naloxona para el tratamiento de prurito inducido por opioides. El prurito inducido por opioides es uno de los efectos secundarios que es experimentado por los pacientes como extremadamente desagradable.

En otra realización de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona también pueden usarse en el tratamiento de síndromes idiopáticos tales como prurito idiopático o prurito debido a colestasia y/o disfunción renal. Estas preparaciones también pueden utilizarse para el tratamiento del estreñimiento pertinaz idiopático crónico o el síndrome del intestino irritable. Por lo tanto, las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona como compuesto farmacéuticamente activo pueden usarse para una multitud de indicaciones y fines terapéuticos que pueden ser inducidos por opioides o no. Como las preparaciones de la invención proporcionan un comportamiento de liberación sostenida, y reproduciblemente invariable, permiten un tratamiento eficaz de los síndromes antes mencionados.

En una realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona como compuesto activo liberan de 30% a 60%, con preferencia de 35% a 55%, con mayor preferencia de 40% a 50%, y con mayor preferencia aún de 40% a 45% o de 45% a 50% de naloxona tras 90 minutos. En otra realización preferida de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona liberan aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45% o aproximadamente el 50% del compuesto activo tras 90 minutos.

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona liberan entre 30% y 70%, con preferencia entre 35% y 65%, y con mayor preferencia entre 40% y 60% de naloxona tras 120 minutos. Todavía en otra realización de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona liberan con preferencia entre 35% y 40%, entre 40% y 45%, y entre 45% y 50% de naloxona tras 120 minutos. En otra realización preferida de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona liberan aproximadamente el 35%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 45%, aproximadamente el 50% o aproximadamente el 55% de naloxona tras 120 minutos.

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona liberan entre 55% y 90%, con preferencia entre 60% y 80%, con mayor preferencia entre 65% y 75%, y con mayor preferencia aún entre 65% y 70% o entre 70% y 75% de naloxona tras 420 minutos. Todavía en otra realización preferida de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona liberan aproximadamente el 65%, aproximadamente el 70% o aproximadamente el 75% de naloxona tras 420 minutos.

ES 2 320 748 T3

En otra realización preferida, las preparaciones de acuerdo con la invención que comprenden naloxona liberan entre 60% y 90%, con preferencia entre 65% y 85%, con mayor preferencia entre 70% y 80%, y con mayor preferencia aún entre 75% y 80% de naloxona tras 600 minutos. Todavía en otra realización preferida de la invención, las preparaciones que comprenden naloxona liberan aproximadamente el 75%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 85% de naloxona tras 600 minutos.

A continuación se ofrecen ejemplos que muestran realizaciones altamente ventajosas de la invención. También se proporcionan ejemplos que muestran que las formulaciones de acuerdo con la invención difieren principalmente en su estructura de las formulaciones con liberación sostenida que se ha producido usando polímeros de uso corriente para formar el armazón. Sólo las formulaciones producidas de acuerdo con la invención proporcionan una liberación sostenida, invariable y, si hay varios compuestos presentes, independiente, de los compuestos activos, siendo la formulación estable durante el almacenamiento. Los ejemplos no deben interpretarse como limitativos de las posibles realizaciones de la invención.

Ejemplo 1

Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante granulación por pulverización

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Oxi/Nal-0	Oxi/Nal-5	Oxi/Nal-10
HCl oxycodona	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
HCl naloxona	-	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	59,25 mg	54,25 mg	49,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Surelease®	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido	10,0 mg de material sólido
Alcohol estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg

La mezcla polimérica Surelease® E-7-7050 utilizada tenía la siguiente composición.

Surelease®
Etilcelulosa 20 cps
Sebacato de dibutilo
Hidróxido de amonio
Ácido oleico
Dióxido de silicio
Agua

Para la producción de comprimidos, se mezclaron oxycodona HCl, naloxona HCl, Povidona 30 y Lactosa Flow Lac 100 en un mezclador de tambor (Bohle) y a continuación las mismas se granularon por pulverización con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulado por baño fluidificado (GPCG3). El material se tamizó a través de un tamiz Comill de 1,4 mm. Se llevó a cabo una etapa adicional de granulación con alcohol grasoso fundido en un mezclador de alta cizalla (Collette). Todos los núcleos de comprimidos producidos mediante este planteamiento presentaron un peso de 123 mg, basado en sustancia seca.

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 2

Producción de comprimidos con oxycodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión

5 Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Oxi/Nal-Extr
HCl oxycodona	20 mg
HCl naloxona	10 mg
Kollidon 30	6 mg
Lactosa Flow Lac 100	49,25 mg
Etilcelulosa 45 cpi	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

25 Las cantidades enumeradas de oxycodona HCl, naloxona HCl, etilcelulosa 45 cpi, Povidona 30, alcohol estearílico y Lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador de tambor (Bohle). Esta mezcla se extruyó a continuación con una extrusora de doble husillo con contra-rotación del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25°C, de la zona de calentamiento 2, de 50°C, de las zonas de calentamiento 3 a 5, de 60°C, de las zonas de calentamiento 6 a 8, de 55°C, de la zona de calentamiento 9, de 60°C y de la zona de calentamiento 10, de 65°C. La velocidad de rotación del husillo fue de 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura de fusión resultante fue de 87°C, la velocidad de alimentación fue de 1,5 kg/h y el diámetro de la abertura de la boquilla fue de 3 mm. El material extruído se tamizó con un tamiz Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. La masa extruída molida a continuación se mezcló con talco y estearato de magnesio que se habían adicionado a través de un tamiz manual de 1 mm y a continuación se presionó formando comprimidos. La extrusora presenta una geometría de husillo, como se muestra en la Fig. 1A.

40 En comparación con los comprimidos de oxycodona/naloxona que también poseen la matriz de difusión no hinchable basada en Surelease® producida mediante granulación por pulverización (véase el ejemplo 1), las preparaciones extruídas comprenden menos componentes.

Ejemplo 3

Perfil de liberación de los comprimidos de oxycodona/naloxona del ejemplo 1

45 La liberación de los compuestos activos se midió en un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el Método de la Cesta conforme a la USP a un pH 1,2 usando HPLC. Se estudiaron los comprimidos Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 y Ox/Nal-10.

50 Se reconoce a partir de la Fig. 2 y de los valores enumerados en la tabla que en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en Surelease®, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de oxycodona se mantienen iguales (invariables) independientemente de la cantidad de naloxona. De modo correspondiente, se observaron perfiles de liberación invariables para naloxona con diferentes cantidades de oxycodona.

Tiempo (min)	Ox/Nal-0	Ox/Nal-5-0	Ox/Nal-5-N	Ox/Nal-10-O	Ox/Nal-10-N
	Oxi	Oxi	Nal	Oxi	Nal
0	0	0	0	0	0
15	26,1	24,9	23,5	22,8	24,1
120	62,1	63	61	57,5	60,2
420	91,7	94,5	91,9	89,4	93,5
720	98,1	99,6	96,6	95,7	100,6

ES 2 320 748 T3

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, por ejemplo, a 420 min es de 92,7%. La desviación máxima en 420 min es del 1%. Oxi y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

5 Ejemplo 4

Perfil de liberación de comprimidos de oxicodona/naloxona del ejemplo 2 a diferentes valores de pH

10 La liberación de compuestos activos desde los comprimidos se midió en un periodo de tiempo de 12 horas a un pH 1,2 o durante una hora a 1,2 y a continuación durante 11 horas a un pH 6,5. Se determinaron velocidades de liberación mediante el método de la cesta conforme a la USP usando HPLC.

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 12 horas a un pH 1,2:

Tiempo (min)	Oxi/Nal-Extr-1,2-O	Oxi/Nal-Extr-1,2-N
	Oxi	Nal
0	0	0
15	24,1	24,0
120	62,9	63,5
420	92,9	93,9
720	96,9	98,1

Se midieron las siguientes velocidades de liberación durante 1 hora a un pH 1,2 y 11 horas a un pH 6,5:

Tiempo (min)	Oxi/Nal-Extr-6,5-O	Oxi/Nal-Extr-6,5-N
	Oxi	Nal
0	0	0
60	48,1	49,2
120	65,0	64,7
240	83,3	81,8
420	94,1	92,3

50 Las velocidades de liberación se refieren a oxicodona y naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. Oxi y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo medido.

55 De la comparación de los valores dados en las tablas del Ejemplo 4 y en la tabla del Ejemplo 3 resulta que independientemente del proceso de producción, los compuestos activos son liberados desde las preparaciones en cantidades iguales. Por ejemplo, se libera el 89,4% de oxicodona desde comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el ejemplo 3) a 420 minutos, mientras que se libera el 92,9% desde comprimidos extruídos (Oxi/Nal-Extr-1,2-0, ejemplo 4) a 420 minutos. La liberación de oxicodona desde comprimidos extruídos se desvía por lo tanto en un 1,1% con respecto al valor medio de la liberación de oxicodona desde comprimidos granulados por pulverización (91,9% a 420 minutos). El 93,5% de naloxona se libera desde comprimidos granulados por pulverización (comprimidos Ox/Nal-10, véase el ejemplo 3) a los 420 minutos, mientras que el 93,9% se libera desde comprimidos extruídos (Oxi/Nal-Extr.-1,2-O, Ejemplo 4) a los 420 minutos. La liberación de naloxona desde comprimidos extruídos se desvía por lo tanto en un 1,3% con respecto al valor medio de liberación de naloxona desde comprimidos granulados por pulverización (92,7% a 420 minutos).

65 Por otra parte, a partir de una comparación de los valores de las tablas del ejemplo 4 y de las figuras 3A y 3B puede deducirse que, independientemente del valor de pH al que se hayan medido las velocidades de liberación, la liberación de oxicodona y naloxona se mantiene igual e invariable.

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 5

Ejemplo comparativo: comportamiento de liberación de comprimidos de Valoron®

5 La liberación de las sustancias activas desde comprimidos se monitorizó durante un periodo de tiempo de 7 horas. Se estudiaron los comprimidos de Valoron® con 50 mg de tilidina y 4 mg de naloxona (Ti/Nal-50/4) o 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona (Ti/Nal-100/8) o 150 mg de tilidina y 12 mg de naloxona (Ti/Nal-150/12) a través del Método de la Cesta conforme a la USP durante 1 hora a un pH 1,2 y a continuación durante 6 horas adicionales a un pH 6,5 usando HPLC.

10 A partir de las figuras 4A y 4B y los valores enumerados en la tabla se reconoce que, en el caso de una matriz de difusión hinchable (y probablemente erosiva) con cantidades relevantes de HPMC, la liberación de diferentes cantidades de tilidina varía significativamente y no es invariable para diferentes cantidades de naloxona. Esto se aplica a su vez a la naloxona. Esto significa que para este pH la liberación de los compuestos activos no es mutuamente
15 independiente.

Tiempo (min)	Ti/Nal-50/4-T	Ti/Nal-50/4-N	Ti/Nal-100/8-T	Ti/Nal-100/8-N	Ti/Nal-150/12-T	Ti/Nal-150/12-N
	Til	Nal	Til	Nal	Til	Nal
0	0	0	0	0	0	0
20	37,2	27,6	33,9	27,3	29,9	23,3
25	47,6	31,7	46,5	33,4	41,5	28,5
30	54,7	37,4	55	41,2	48,2	35
35	59,7	44	68,2	59,5	54,5	40,1
300	65,2	50,6	82,6	72,9	60,5	47,5
360	70,3	58	85,7	82,7	67,2	56,4
420	74,2	60,8	93,1	90,9	84,9	78,9

40 Los valores de liberación se refieren a tilidina o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, por ejemplo, a 420 min es de 78,87%. La desviación máxima a los 420 min es de 20,4%. Til y Nal equivalen a tilidina y naloxona e indican el compuesto activo estudiado.

Ejemplo 6

Comparación de estructuras de comprimidos de los ejemplos 1 y 2 con comprimidos Valoron® N mediante microscopia electrónica

50 Para la microscopia electrónica se usaron comprimidos que comprendían 20 mg de oxycodona y 10 mg de naloxona y los mismos se produjeron o bien mediante granulación por pulverización de acuerdo con el ejemplo 1 (Ox/Nal-10) o bien mediante extrusión conforme al ejemplo 2 (Oxi/Nal-Extr). Adicionalmente, se usó un comprimido de Valoron® N con 100 mg de tilidina y 8 mg de naloxona. Las Figuras 5A y 5B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopia electrónica de barrido, de un comprimido Ox/Nal-10 con una formulación conforme a la invención que se obtuvo mediante granulación por pulverización. Las figuras 6A y 6B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopia electrónica de barrido, de comprimidos Oxi/Nal-Extr con una formulación conforme a la invención, que se obtuvo por extrusión. Las figuras 7A y 7B muestran imágenes, obtenidas por microscopia electrónica de barrido, del comprimido de Valoron® N.

60 A partir de una comparación de las figuras puede observarse claramente que los comprimidos con una formulación conforme a la invención presentan una superficie que es sustancialmente más fina y de estructura más homogénea y que muestra menos grietas que el comprimido de Valoron®, con independencia de si los comprimidos se han producido por el método de granulación por pulverización o extrusión. La diferencia estructural es posiblemente la razón de los diferentes comportamientos de liberación de las diferentes preparaciones.

65

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 7

Producción de comprimidos que comprenden diferentes cantidades de naloxona y diferentes matrices mediante granulación por pulverización

5

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de naloxona:

10

Preparación (denominación)	Nal-5-Eud	Nal-5-Sure	Nal-10-Sure
naloxona HCl	5,0 mg	5,0 mg	10,0 mg
Lactosa Flow Lac 100	74,25 mg	74,25 mg	69,25 mg
Povidona 30	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
EUDRAGIT® RS 30D	10 mg de material sólido	---	---
Surelease®	---	10 mg de material sólido	10 mg de material sólido
Triacetina	2,0 mg	---	---
Alcohol estearílico	25,0 mg	25,0 mg	25,0 mg
Talco	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
EUDRAGIT® RS 30 D puede comprarse en Röhm GmbH, Darmstadt. Surelease® puede comprarse en Colorcon Ltd., Idstein. Se usaron mezclas poliméricas de EUDRAGIT® RS 30 D o Surelease® de las siguientes composiciones:			

20

25

30

35

40

45

50

55

EUDRAGIT® RS 30 D	Surelease®
Copolímero B de metacrilato de amonio	Etilcelulosa 20 cps
Ácido sórbico	Sebacato de dibutilo
Hidróxido de sodio	Hidróxido de amonio
Agua	Ácido oleico
	Dióxido de silicio
	Agua

60

Para la producción de comprimidos se mezclaron en un mezclador de tambor (Bohle) naloxona HCl, Povidona 30 y Lactosa Flow Lac 100 y a continuación las mismas se granularon por pulverización con EUDRAGIT® RS 30 D o Surelease® en un dispositivo de granulado de baño fluidificado (GPCG3). Se llevó a cabo una etapa adicional de granulación con alcohol graso fundido en un mezclador de alta cizalla (Collette). Todos los núcleos de comprimidos producidos mediante este planteamiento presentaron un peso de 125 mg, basado en la sustancia seca.

65

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 8

Producción de comprimidos con naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

5 Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	Nal-Extr
naloxona HCl	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	70,25 mg
Kollidone 30	5 mg
Etilcelulosa 45 cpi	8 mg
Alcohol estearílico	26,0 mg
Talco	2,5 mg
Estearato de Mg	1,25 mg

25 Las cantidades enumeradas de naloxona HCl, etilcelulosa 45 cpi, Kollidone 30, alcohol estearílico y Lactosa Flow Lac 100 se mezclaron en un mezclador de tambor (Bohle). Esta mezcla se extruyó a continuación con una extrusora de doble husillo con contra-rotación del tipo Micro 18 GGL (Leistritz AG, Nürnberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 fue de 25°C, de la zona de calentamiento 2, de 50°C, de las zonas de calentamiento 3 a 10, de 55°C. La velocidad de rotación del husillo fue de 140 rpm, la temperatura de fusión resultante fue de 65°C, la velocidad de alimentación fue de 1,25 kg/h y el diámetro de la abertura de la boquilla fue de 3 mm. El material extruído se tamizó con un tamiz Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. La masa extruída molida se mezcló a continuación con talco y estearato de magnesio que se habían adicionado a través de un tamiz manual de 1 mm y a continuación se presionó formando comprimidos. La extrusora presenta una geometría de husillo, como se muestra en la Fig. 1.

35 En comparación con los comprimidos de oxycodona/naloxona que también presentan la matriz de difusión no hinchable basada en Surelease[®] producida mediante granulación por pulverización (véase el ejemplo 7), las preparaciones extruídas comprenden menos componentes.

Ejemplo 9

Comportamiento de liberación de comprimidos de naloxona del Ejemplo 7

45 La liberación del compuesto activo se midió en un periodo de tiempo de 16 horas, aplicando el Método de la Cesta conforme a la USP a un pH 1,2 empleando HPLC. Se estudiaron dos comprimidos (designados A y B) de Nal-5-Eud, Nal-5-Sure y Nal-10-Sure.

50 A partir de las Figs. 8A y 8B y de los valores enumerados en la tabla se reconoce que en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en Surelease[®], las velocidades de liberación de naloxona, independientemente de la cantidad absoluta, no varían de modo reproducible y se mantienen sustancialmente iguales (invariables). Esto no se aplica para la liberación de naloxona desde la matriz basada en Eudragit[®].

Tiempo (min)	Nal-5-Eud-A	Nal-5-Eud-B	Nal-5-Sure-A	Nal-5-Sure-B	Nal-10-Sure-A	Nal-10-Sure-B
0	0	0	0	0	0	0
15	18,48	18,23	23,86	21,97	20,65	22,25
90	40,46	26,15	46,74	47,33	45,18	45,98
240	62,43	53,47	70,48	69,49	69,13	68,76
420	82,9	72,27	91,04	88,69	88,06	87,5
720	97,46	85,74	100,62	99,1	96,05	95,74
960	107,6	96,26	102,26	102,33	97,91	97,43

ES 2 320 748 T3

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, por ejemplo en el caso de comprimidos Nal-Sure a los 90 min. es de 46,3%. La desviación máxima a los 90 min es 2,2%. El valor medio en este instante de tiempo para comprimidos Nal-Eud de 33,3% y la desviación es de 21,5%.

5

Ejemplo 10

Comportamiento de liberación de comprimidos de naloxona del ejemplo 8

10

La liberación del compuesto activo se midió para diferentes comprimidos en un periodo de tiempo de 12 horas aplicando el Método de la Cesta conforme a la USP a un pH de 1,2 usando HPLC.

15

Se reconoce a partir de la Fig. 9 y de los valores enumerados en la tabla que la liberación de naloxona, independientemente del proceso de producción, no varía de modo reproducible cuando los comprimidos se han producido por extrusión.

20

Tiempo (min)	Nal-Extr-A	Nal-Extr-B	Nal-Extr-C
0	0	0	0
15	15	15	14,3
120	40,7	41,9	40,1
420	72	75,2	73,6
720	90,1	92,4	91,2

25

30

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se expresan en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona en el caso de comprimidos Nal-Extr a los 120 min es de 40,9%. La desviación máxima a los 120 min es de 2,4%.

35

Ejemplo 11

40

Comparación de estructuras de comprimidos de naloxona de los ejemplos 7 y 8

Para la microscopía electrónica, comprimidos Nal-Eud conformes al ejemplo 7 con 5 mg (Nal-5-Eud) así como comprimidos Nal-Extr conformes al ejemplo 8.

45

Las figuras 10A y 10B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopía electrónica de barrido, de un comprimido Nal-5-Eud. Las figuras 11A y 11B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopía electrónica de barrido, de un comprimido Nal-Extr con una formulación conforme a la invención.

50

A partir de una comparación de las figuras puede reconocerse claramente que la formulación conforme a la invención presenta una superficie que es sustancialmente más fina y de estructura más homogénea. En particular, en las figuras 10A y 10B pueden observarse aureolas de naloxona, pero no en las figuras 11A y 11B. Esta diferencia estructural posiblemente sea la razón del diferente comportamiento de liberación de las diferentes preparaciones.

55

Ejemplo 12

Comparación de estructuras de granulados de naloxona de los ejemplos 7 y 8

60

Para la microscopía electrónica se usaron granulados como los usados para la producción de comprimidos Nal-Sure conforme al ejemplo 7 con 10 mg de naloxona (Nal-10-Sure) y comprimidos Nal-Extr conforme al ejemplo 8.

65

Las figuras 12A y 12B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopía electrónica de barrido, de granulados Nal-10-Sure. Las figuras 13A y 13B muestran diferentes ampliaciones de imágenes, obtenidas por microscopía electrónica de barrido, de granulados Nal-Extr con una formulación conforme a la invención.

ES 2 320 748 T3

Puede observarse claramente que, independientemente del proceso de producción, los granulados con una formulación acorde presentan superficies de estructura homogénea sin grietas o aureolas importantes. Sin la intención de ceñirse a una teoría científica, se considera que las características de la superficie son responsables del comportamiento de liberación de las formulaciones conforme a la invención.

5

Ejemplo 13

Estabilidad de almacenamiento de comprimidos de naloxona dependiendo de la matriz empleada

10

Se produjeron múltiples comprimidos que comprendían EUDRAGIT®RS 30 D o Surelease® y 5 mg de naloxona tal como se describió en el ejemplo 1. Los comprimidos se almacenaron a 25°C y 60% de humedad relativa. En diferentes instantes de tiempo se estudió el comportamiento de liberación tal como se describió en el ejemplo 4.

15

Tal como puede reconocerse a partir de las Figuras 4A y 4B y de las tablas, los perfiles de liberación de los comprimidos de naloxona que se han formulado con EUDRAGIT®RS 30 D, ya son diferentes tras un breve tiempo de almacenamiento. Por el contrario, el perfil de liberación de comprimidos que se han formulado con Surelease® es casi invariable, incluso tras 15 meses de almacenamiento.

20

Tiempo de almacenamiento (meses)	0	1	3,5
Preparación (denominación)	Nal-5-Eud-0	Nal-5-Eud-1	Nal-5-Eud-3,5
Tiempo (min)			
15	16,46	12,66	15,06
90	30,29	28,78	30,6
240	52,94	43,85	47,5
480	71,07	57,37	62,86
720	83,29	66,68	73,58
1020	91,61	73,03	80,97

40

Tiempo de almacenamiento (meses)	0	3	6	15
Preparación (denominación)	Nal-5-Sure-0	Nal-5-Sure-3	Nal-5-Sure-6	Nal-5-Sure-15
Tiempo (min)				
15	21,58	22,52	16,04	24,36
120	49,94	49,05	51,93	55,59
420	79,83	86,32	87,99	88,49
720	91,74	97,55	100,27	97,09

45

50

55

60

En la tabla, las velocidades de liberación se indican en porcentajes. En cada caso, se estudió la liberación de naloxona.

65

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 14

Producción de comprimidos con diferentes cantidades de oxycodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

5

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de oxycodona/naloxona conforme a la invención.

10

Preparación (denominación)	OxN20/1- Extr-A	OxN20/1- Extr-B	OxN20/1- Extr-C	OxN20/10- Extr-A
Oxicodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
Naloxona HCl	1 mg	1 mg	1 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	58,25 mg	58,25 mg	58,25 mg	49,25 mg
Kollidon® 30	6 mg	6 mg	6 mg	6 mg
Etilcelulosa	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	24 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

15

20

25

30

Se realizó la extrusión tal como se describió anteriormente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

35

OxN20/1-Extr-A: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 150 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

40

OxN20/1-Extr-B: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 155 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

45

OxN20/1-Extr-C: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 1505 rpm
velocidad de alimentación: 1,5 kg/h

50

OxN20/10-Extr-A: temperatura: 55-63°C
rpm (husillo): 160 rpm
velocidad de alimentación: 1,75 kg/h

55

60

65

ES 2 320 748 T3

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para elaboración de comprimidos con los siguientes parámetros:

5	OxN20/1-Extr-A:	rpm:	40 rpm
		Fuerza de presión:	9 kN
10	OxN20/1-Extr-B:	rpm:	42 rpm
		Fuerza de presión:	8,9 kN
15	OxN20/1-Extr-C:	rpm:	36 rpm
		Fuerza de presión:	9 kN
20	OxN20-/10-Extr-A:	rpm:	36 rpm
		Fuerza de presión:	7,5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió en un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el Método de la Cesta conforme a la USP a un pH 1,2 usando HPLC. Se estudiaron los comprimidos OxN20/1-Extr-A, OxN20/1-Extr-B, OxN20/1-Extr-C y OxN20/10-Extr-A.

Se observa a partir de los valores enumerados en la tabla que, en el caso de una matriz por difusión no hinchable basada en etilcelulosa, las velocidades de liberación de diferentes cantidades de naloxona se mantienen sustancialmente iguales, independientemente de la cantidad de oxicodona. De modo correspondiente, las preparaciones proporcionan una liberación independiente e invariable de los compuestos activos.

Tiempo (min.)	OxN20/1-Extr-A		OxN20/1-Extr-B		OxN20/1-Extr-C		OxN20/10-Extr-A	
	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	21,2	25,8	21,7	21,1	19,7	19,3	23,3	24,3
120	56,6	53,8	58,8	57,3	57,7	56,2	64,5	66,9
420	87,2	84,5	94,2	92,6	93,7	91,5	92,7	96,3
720	99,7	96,8	100,1	98	100,6	97,5	93,6	97,4

Los valores de liberación se refieren a oxicodona o naloxona (línea 2) y se indican en porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, por ejemplo, a los 420 min es del 92,3%. La desviación máxima a los 420 min es del 7,4%. Oxi y Nal equivalen a oxicodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

Así, una vez que se ha desarrollado una preparación con el perfil de liberación deseado, puede alterarse la cantidad de los compuestos activos sin modificar de modo significativo los perfiles de liberación de los compuestos activos. Las preparaciones que comprenden diferentes cantidades de los compuestos activos continúan proporcionando una liberación sostenida, independiente e invariable de dichos compuestos activos.

Ejemplo 15

Producción de comprimidos con oxicodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante extrusión

En el siguiente ejemplo se expone que, usando formulaciones conforme a la presente invención, pueden obtenerse preparaciones que comprenden oxicodona y naloxona con comportamientos de liberación particulares.

ES 2 320 748 T3

Se usaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de oxiconona/naloxona conforme a la invención.

Preparación (denominación)	OxN20/1- Extr-D	OxN20/1- Extr-E	OxN20/10- Extr-B	OxN20/10- Extr-C	OxN20/10- Extr-D	OxN20/10- Extr-E
oxicodona HCl	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg
naloxona HCl	1 mg	1 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Lactosa Flow Lac 100	56,25 mg	56,25 mg	54,25 mg	65,25 mg	60,25 mg	55,25
Kollidon® 30	7 mg	6 mg	6 mg	7,25 mg	7,25 mg	7,25 mg
Etilcelulosa	11 mg	12 mg	10 mg	12 mg	12 mg	12 mg
Alcohol estearílico	24 mg	24 mg	24 mg	28,75 mg	28,75 mg	28,75 mg
Talco	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg	1,25 mg
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg

La extrusión se llevó a cabo tal como se describió anteriormente (ejemplo 2) con los siguientes parámetros:

OxN20/1-Extr-D: temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	150 rpm
velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/1-Extr-E: temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	150 rpm
velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/10-Extr-B:temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	160 rpm
velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
OxN20/10-Extr-C:temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	160 rpm
velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
OxN20/10-Extr-D:temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	150 rpm
velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
OxN20/10-Extr-E:temperatura:	55-63°C
rpm (husillo):	150 rpm
velocidad de alimentación:	1,5 kg/h

ES 2 320 748 T3

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para la elaboración de comprimidos con los siguientes parámetros:

5	OxN20/1-Extr-D: rpm:	39 rpm
	fuerza de presión:	11 kN
10	OxN20/1-Extr-E: rpm:	39 rpm
	fuerza de presión:	10,5 kN
15	OxN20/10-Extr-B: rpm:	36 rpm
	fuerza de presión:	9,5 kN
20	OxN20/10-Extr-C: rpm:	36 rpm
	fuerza de presión:	7,8 kN
25	OxN20/10-Extr-D: rpm:	39 rpm
	fuerza de presión:	9 kN
	OxN20/10-Extr-E: rpm:	39 rpm
	fuerza de presión:	7,5 kN

La liberación de los compuestos activos se midió durante un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el Método de la Cesta de acuerdo con la USP a un pH 1,2 usando HPLC. Se estudiaron los comprimidos OxN20/1-Extr-D, OxN20/1-Extr-E, OxN20/10-Extr-B, OxN20/10-Extr-C, OxN20/10-Extr-D y OxN20/10-Extr-E.

Tiempo (min)	OxN20/1- Extr-D		OxN20/1- Extr-E		OxN20/10- Extr-B		OxN20/10- Extr-C		OxN20/10- Extr-D		OxN20/10- Extr-E	
	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal	Oxi	Nal
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	16,6	16,2	17,4	17,2	26,1	26,8	21,8	21,9	18,5	18,2	18,4	18,2
120	47,6	46,9	49,6	49,7	71,1	73,0	61,2	61,8	52,8	52,8	53,3	53,3
420	82,7	84,5	84,6	85,7	94,3	96,6	93,2	94,7	86,3	86,3	87,2	88,2
720	95	97	95,2	95,8	94,9	97,9	96,4	97,9	94,8	94,8	95,7	96,5

Los valores de liberación se refieren a oxycodona o naloxona (línea 2) y se expresan como porcentajes. Oxi y Nal representan oxycodona y naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

El ejemplo muestra que se pueden producir preparaciones con perfiles de liberación particulares si se usan etilcelulosa y alcoholes grasos como componentes de la matriz que influyen esencialmente en las características de liberación de las preparaciones. Una vez que se ha obtenido una preparación con las características de liberación deseadas, se puede cambiar la cantidad de los compuestos activos. Las preparaciones seguirán proporcionando un comportamiento de liberación sostenida, independiente e invariable (véase el ejemplo 14).

ES 2 320 748 T3

Ejemplo 16

Producción de comprimidos con naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión

- 5 Se utilizaron las siguientes cantidades de los componentes enumerados para la producción de comprimidos de naloxona de acuerdo con la invención.

Preparación (denominación)	N10-Extr- 1	N10-Extr- 2	N10-Extr- 3	N10-Extr- 4	N10-Extr- 5	N10-Extr- 6
Naloxona HCl	10 mg					
Lactosa Flow Lac 100	69,25 mg					
Povidona 30	5,0 mg					
Etilcelulosa	10 mg					
Alcohol estearílico	25 mg					
Talco	1,25 mg					
Estearato de Mg	2,5 mg	2,5 mg	2, 5 mg	2, 5 mg	2,5 mg	2,5 mg

La extrusión se llevó a cabo como se ha descrito anteriormente con los siguientes parámetros:

N10-Extr-1:	temperatura:	55-63°C
	rpm (husillo) :	120 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
N10-Extr-2:	temperatura:	55-63°C
	rpm (husillo):	140 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
N10-Extr-3:	temperatura:	55-63°C
	rpm (husillo):	160 rpm
	velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
N10-Extr-4:	temperatura:	55°C
	rpm (husillo):	120 rpm
	velocidad de alimentación:	1,75 kg/h
N10-Extr-5:	temperatura:	55-55°C
	rpm (husillo):	140 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h
N10-Extr-6:	temperatura:	55°C
	rpm (husillo):	160 rpm
	velocidad de alimentación:	1,5 kg/h

ES 2 320 748 T3

La producción de comprimidos se efectuó con un dispositivo común para elaboración de comprimidos con los siguientes parámetros:

5	N10-Extr-1:	rpm:	39 rpm
		Fuerza de presión:	11,6 kN
	N10-Extr-2:	rpm:	39 rpm
10		Fuerza de presión:	12,5 kN
	N10-Extr-3:	rpm:	39 rpm
		Fuerza de presión:	11,6 kN
15	N10-Extr-4:	rpm:	36 rpm
		Fuerza de presión:	14,5 kN
	N10-Extr-5:	rpm:	36 rpm
20		Fuerza de presión:	15,0 kN
	N10-Extr-6:	rpm:	36 rpm
		Fuerza de presión:	15,0 kN

25 La liberación del compuesto activo se midió durante un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el Método de la Cesta de acuerdo con la USP a un pH 1,2 usando HPLC. Se estudiaron los comprimidos N10-Extr-A, N10-Extr-B, N10-Extr-C, N10-Extr-D, N10-Extr-E y N10-Extr-F.

30 Se reconoce a partir de los valores enumerados en la Tabla que, en el caso de una matriz de difusión no hinchable basada en etilcelulosa y un alcohol graso, las velocidades de liberación de naloxona permanecen sustancialmente iguales (invariables).

35	Tiempo (min)	N10-Extr-1	N10-Extr-2	N10-Extr-3	N10-Extr-4	N10-Extr-5	N10-Extr-6
	0	0	0	0	0	0	0
	15	13,0	12,9	13,0	13,2	13,3	13,5
40	120	37,4	37,6	37,9	37,6	37,9	38,7
	420	67	67,3	67,9	67,5	67,4	69,5
45	600	78,1	78,5	78,7	78,4	78,3	80,5

Los valores de liberación se refieren a naloxona y se expresan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona, por ejemplo, a 420 min, es del 67,8%. La desviación máxima a 420 min es del 2,5%.

50

55

60

65

ES 2 320 748 T3

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión,

caracterizada porque la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales mediante etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso, en la que los compuestos activos se liberan desde la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de una manera sostenida, independiente e invariable y en la que la formulación comprende como compuestos farmacéuticamente activos por lo menos un analgésico opioide seleccionado del grupo que comprende morfina, oxycodona, hidromorfona, propoxifeno, nicomorfina, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, codeína, etilmorfina, fenilpiperidina y derivados de los mismos, metadona, dextropropoxifeno, buprenorfina, pentazocina, tilidina, tramadol e hidrocodona y por lo menos un antagonista opioide seleccionado del grupo que comprende naltrexona, naloxona, nalmeveno, nalorfina, nalbufina, naloxonazina, metilnaltrexona, cetilcilazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6- β -naloxol y 6- β -naltrexol.

2. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1,

caracterizada porque el alcohol graso comprende alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetilestearílico, cerílico y/o cetílico preferentemente alcohol estearílico.

3. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2,

caracterizada porque la formulación comprende etilcelulosa.

4. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada porque la formulación no comprende cantidades importantes de sustancias alcalinas y/o hinchables en agua, en particular derivados de ácido acrílico y/o hidroxialquilcelulosas.

5. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada porque la formulación comprende excipientes farmacéuticos comunes, en particular sustancias de relleno, lubricantes, agentes de fluidez y/o plastificantes.

6. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5,

caracterizada porque las sustancias de relleno se seleccionan del grupo que comprende azúcares, preferentemente lactosa, glucosa y/o sacarosa, almidones e hidrolizados de los mismos, preferentemente celulosa microcristalina y/o *cellactose*, alcoholes de azúcares, preferentemente sorbitol y/o manitol, sales de calcio poco solubles, preferentemente hidrógeno fosfato cálcico, fosfato dicálcico o fosfato tricálcico y/o povidona.

7. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5,

caracterizada porque comprende estearato de magnesio, estearato de calcio y/o laureato de calcio y/o ácidos grasos, preferentemente ácido esteárico como lubricante.

8. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5,

caracterizada porque comprende sílice altamente dispersada, preferentemente Aerosil[®], talco, almidón de maíz, óxido de magnesio, estearato de magnesio y/o calcio como agente de fluidez.

9. Formulación farmacéutica según la reivindicación 5,

caracterizada porque comprende sebacato de dibutilo como plastificante.

10. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada porque la formulación se puede almacenar durante un periodo de al menos dos años bajo condiciones normalizadas (60% de humedad relativa, 25°C) de acuerdo con las directrices de admisión.

11. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1,

caracterizada porque el analgésico opioide y el antagonista están presentes en forma de sus derivados farmacéuticamente aceptables e igualmente activos, tales como la base libre, sales y similares, preferentemente como clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato o succinato.

ES 2 320 748 T3

12. Formulación farmacéutica según la reivindicación 1 u 11,

caracterizada porque la formulación comprende oxicodona y naloxona, y en la que la oxicodona está presente en una cantidad comprendida entre 10 y 150 mg, preferentemente entre 10 y 80 mg y la naloxona está presente en una cantidad comprendida entre 1 y 50 mg por unidad de dosificación.

13. Formulación farmacéutica según la reivindicación 12,

caracterizada porque comprende oxicodona y naloxona en una relación de pesos comprendida a partir de un máximo de 25:1, preferentemente un máximo de 20:1, 15:1, y más preferentemente 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

14. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada porque la formulación es un comprimido, preferentemente un comprimido multicapa, una cápsula, una gragea, un granulado y/o un polvo.

15. Formulación farmacéutica según la reivindicación 14,

caracterizada porque la formulación farmacéutica es adecuada para aplicación oral, nasal y/o rectal.

16. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones anteriores,

caracterizada porque la formulación se produce mediante granulación por acumulación y/o por degradación, preferentemente mediante granulación por pulverización.

17. Formulación farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 15,

caracterizada porque la formulación se produce mediante extrusión.

18. Formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que tiene una cantidad eficaz de un agonista opioide y un antagonista opioide en una matriz de difusión sustancialmente no hinchable y no erosiva, cuyas características de liberación se determinan mediante cantidades de etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y al menos un alcohol graso, en la que la formulación tiene una cantidad eficaz de oxicodona y naloxona, estando presente la oxicodona en una cantidad comprendida entre 10 y 150 mg, preferentemente entre 10 y 80 mg y estando presente la naloxona en una cantidad comprendida entre 1 y 50 mg por dosificación unitaria.

19. Formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento según la reivindicación 18 que tiene una cantidad eficaz de oxicodona y naloxona, en la que oxicodona y naloxona están presentes en una relación de pesos comprendida a partir de un máximo de 25:1, preferentemente un máximo de 20:1, 15:1, con particular preferencia 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

20. Método de producción de una forma de dosificación farmacéutica para el tratamiento de efectos secundarios inducidos por opioides,

caracterizada porque la forma de dosificación farmacéutica comprende una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión, en la que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales mediante etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso, y en la que los compuestos activos se liberan desde la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de una manera sostenida, independiente e invariable.

21. Método según la reivindicación 20,

caracterizado porque la forma de dosificación se usa para el tratamiento de estreñimiento pertinaz inducido por opioides y preferentemente para el tratamiento de prurito inducido por opioides.

22. Método de producción de una forma de dosificación farmacéutica para el tratamiento de síndromes idiopáticos,

caracterizada porque la forma de dosificación farmacéutica comprende una formulación farmacéutica estable durante el almacenamiento que comprende por lo menos dos compuestos farmacéuticamente activos en una matriz de difusión, en la que la matriz se determina con respecto a sus características de liberación esenciales mediante etilcelulosa o un polímero basado en etilcelulosa y por lo menos un alcohol graso, y en la que los compuestos activos se liberan desde la matriz de difusión sustancialmente no hinchable de una manera sostenida, independiente e invariable.

23. Método según la reivindicación 22,

caracterizado porque la forma de dosificación se usa para el tratamiento del síndrome del intestino irritable, preferentemente para el tratamiento de prurito idiopático o prurito debido a colestasia y/o disfunción renal.

ES 2 320 748 T3

24. Método según una de las reivindicaciones 20 a 23,

5 **caracterizado** porque la formulación comprende entre aproximadamente 1 y 50 mg de naloxona, preferentemente entre aproximadamente 5 y 30 mg de naloxona y más preferentemente aún entre aproximadamente 5 y 20 mg de naloxona.

25. Método según la reivindicación 24,

10 **caracterizado** porque la naloxona esta presente en forma de sus derivados farmacéuticamente aceptables e igualmente activos, tales como la base libre, sales y similares, preferentemente como clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, bromhidrato, yodhidrato, fumarato o succinato.

26. Método según una de las reivindicaciones 20 a 25,

15 **caracterizado** porque la matriz se produce por extrusión.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1A

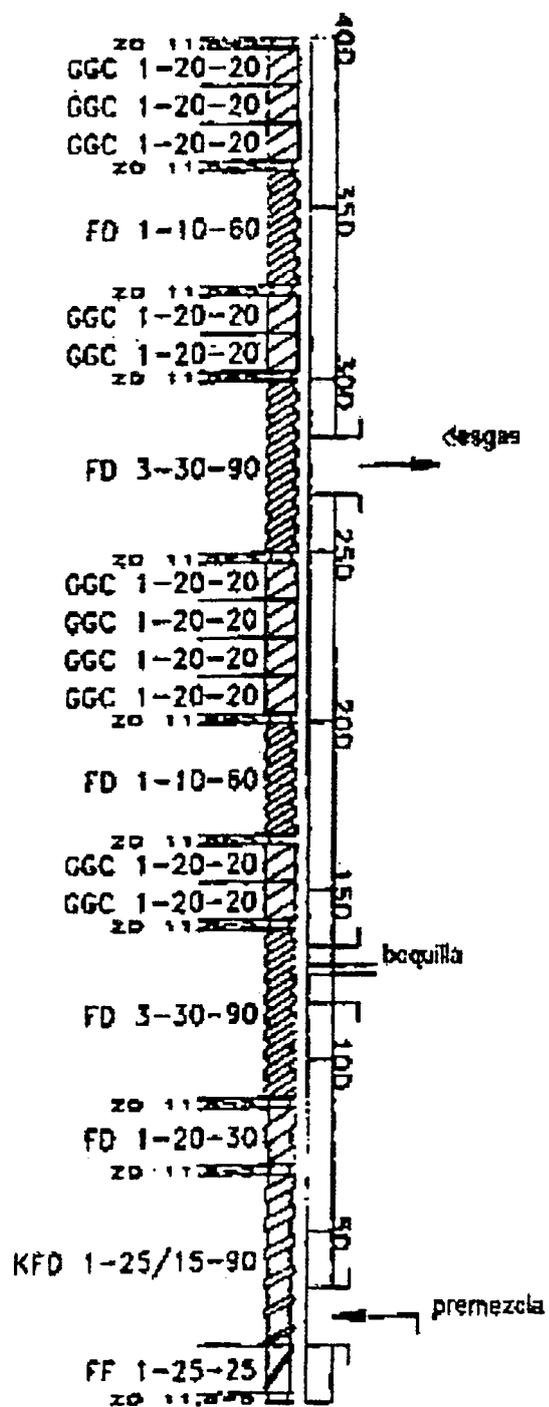


Figura 1B

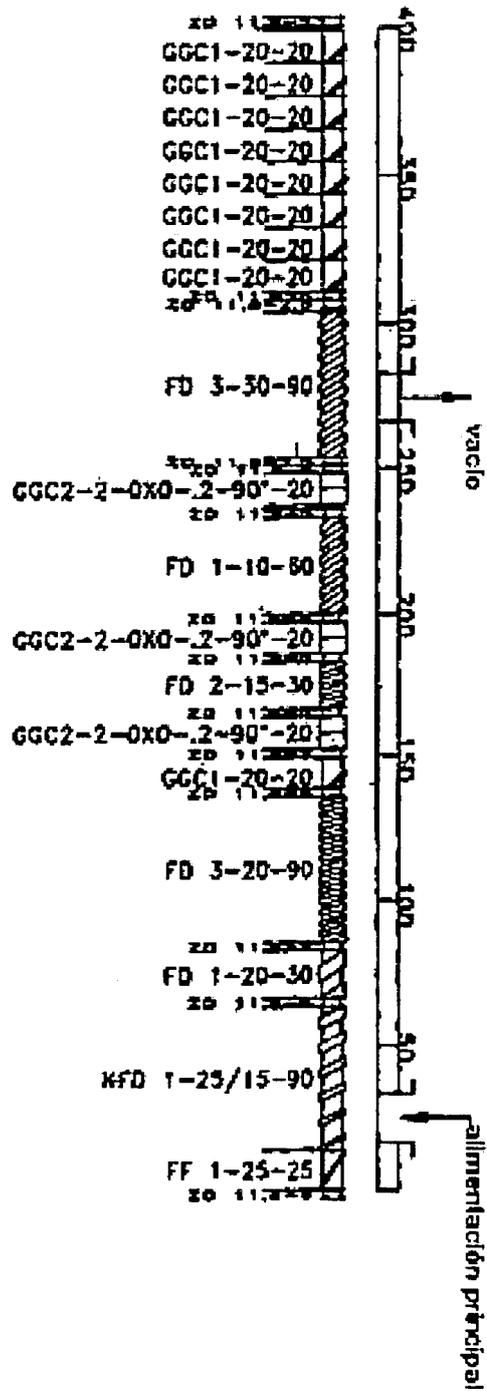


Figure 2

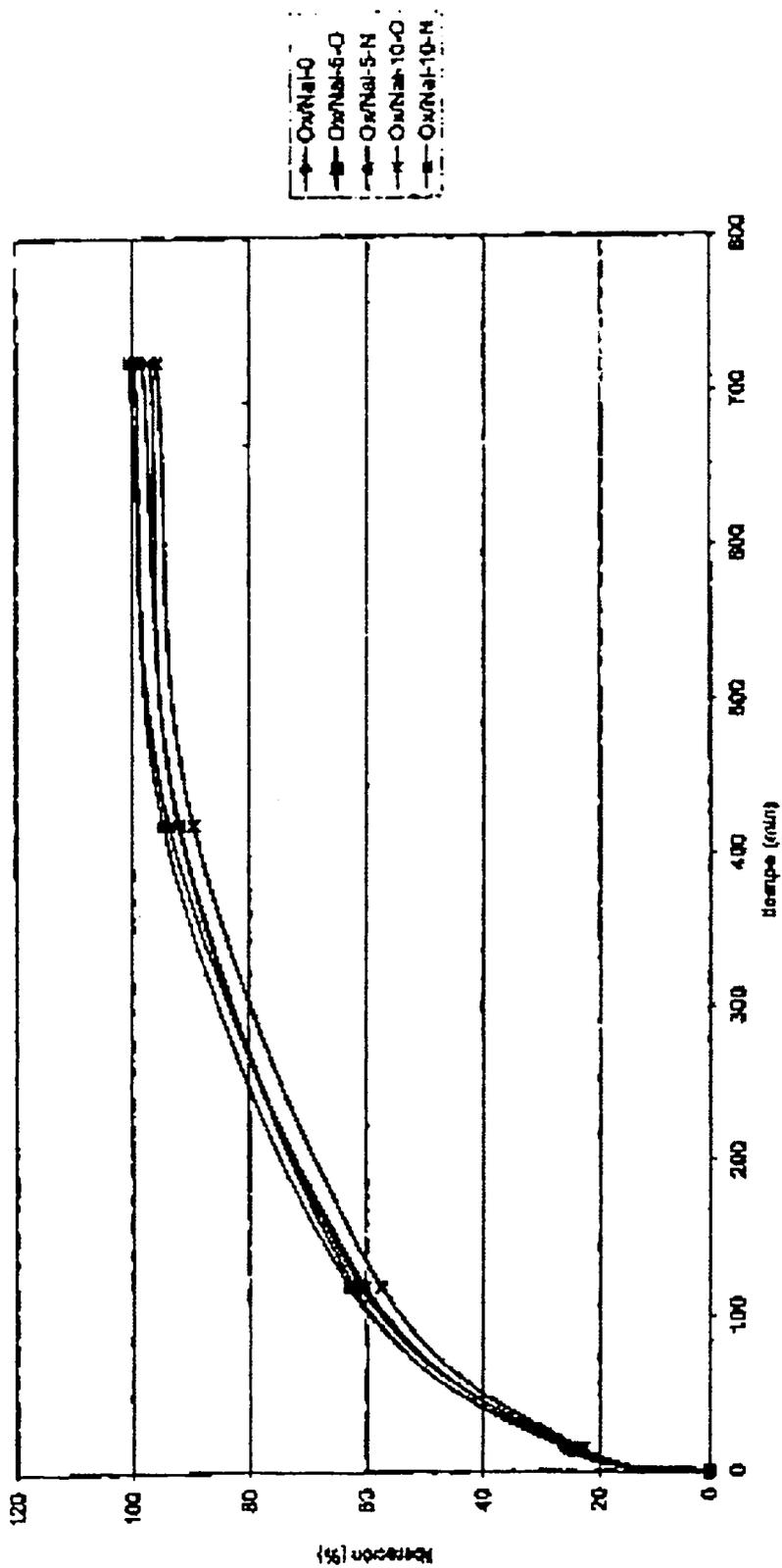


Figure 3A

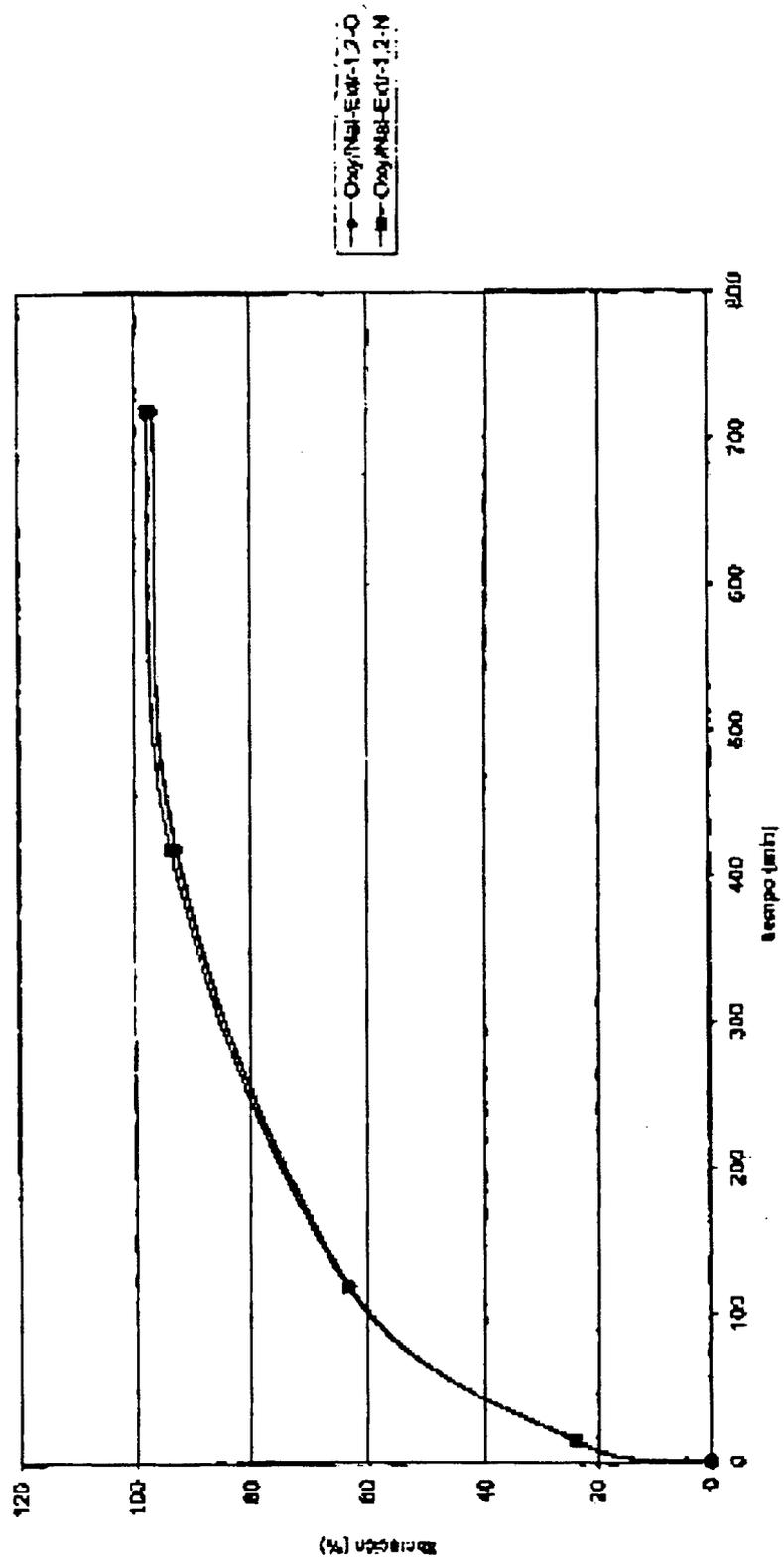


Figura 3B

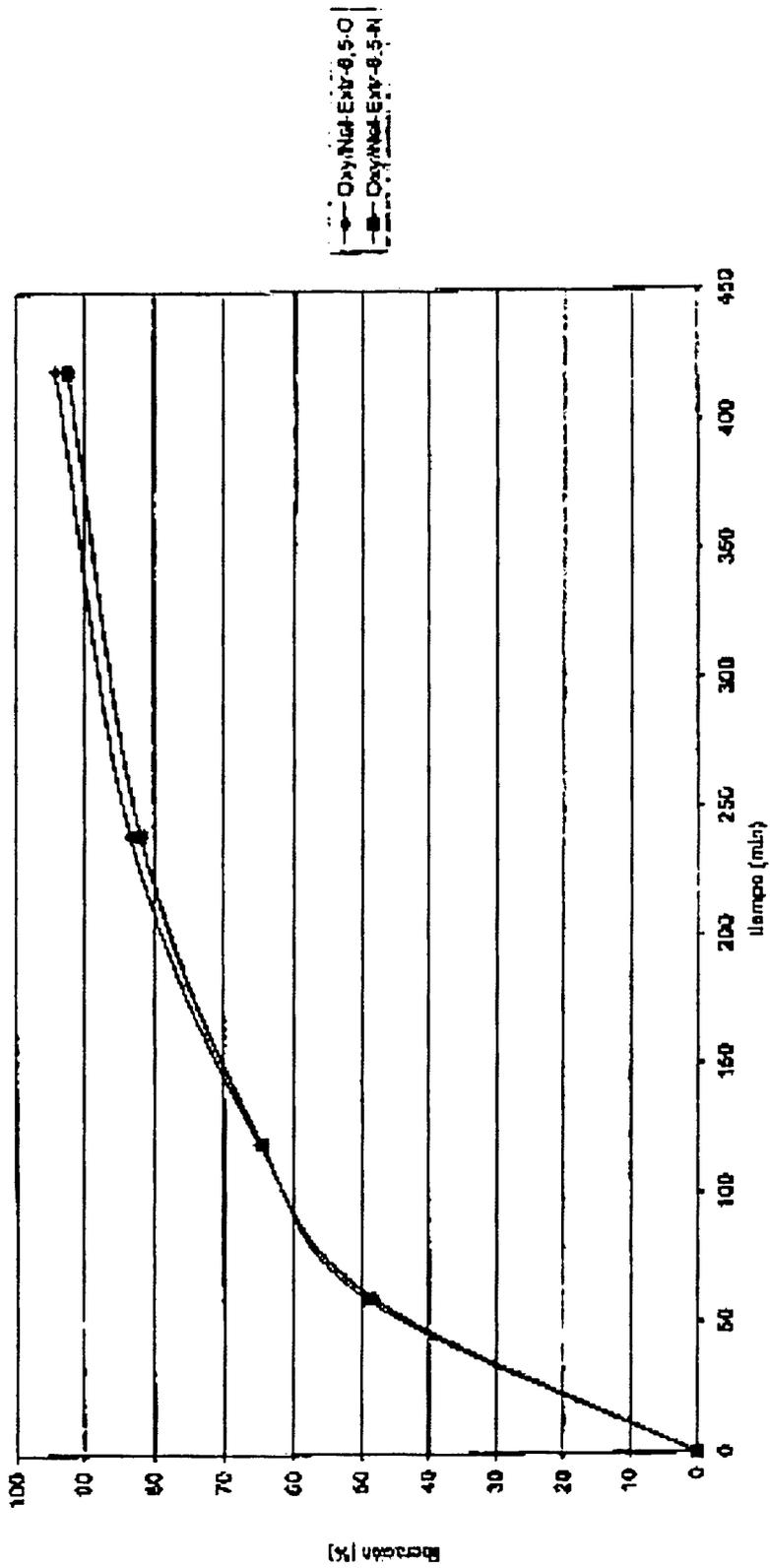


Figura 4A

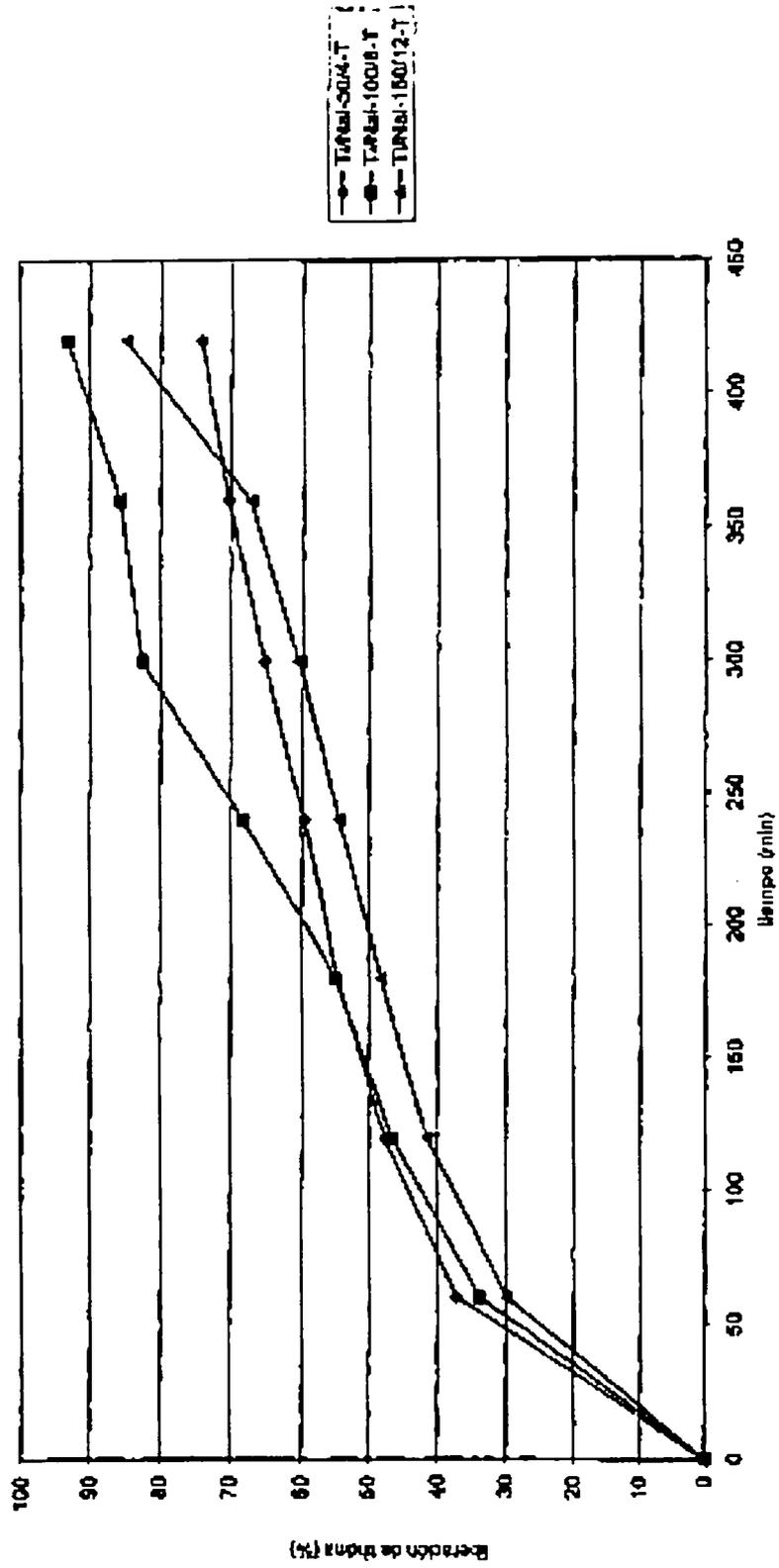


Figura 4B

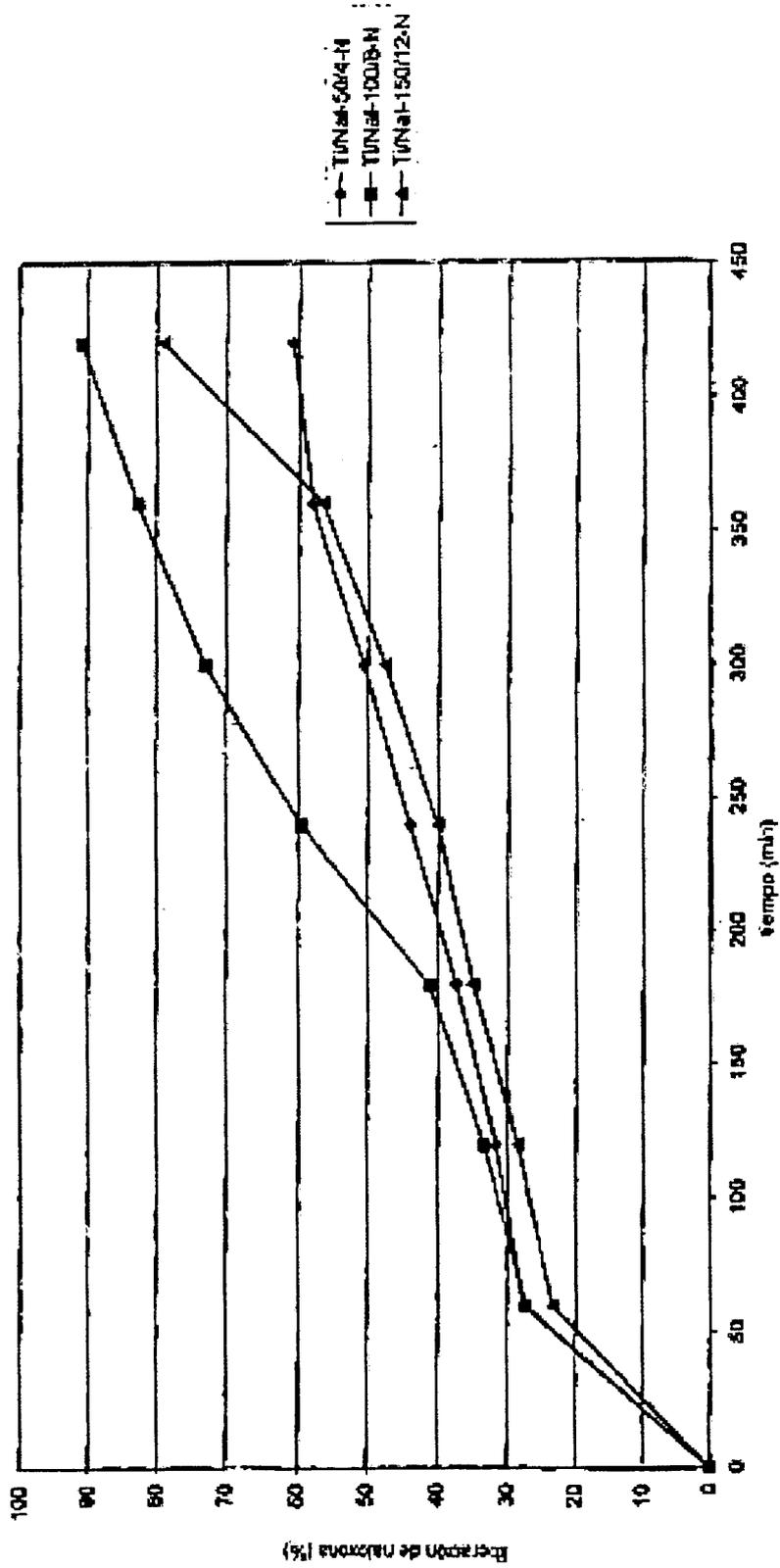


Figura 5A: Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

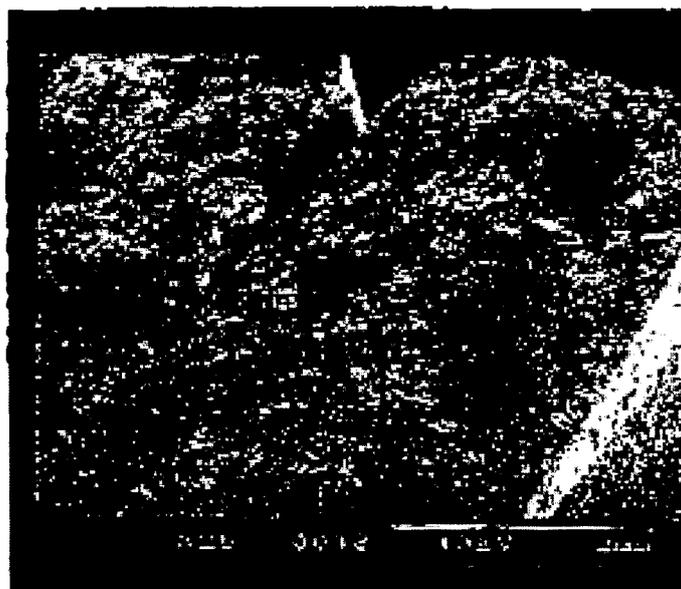


Figura 5B: Superficie de un comprimido de Ox/Nal-10 ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .



Figura 6A: Superficie de un comprimido de OxyNal-Extr ampliada 40 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 700 μm .



Figura 6B: Superficie de un comprimido de OxyNal-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 300 μm .



Figura 7A: Superficie de un comprimido de Valoren[®]N ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.

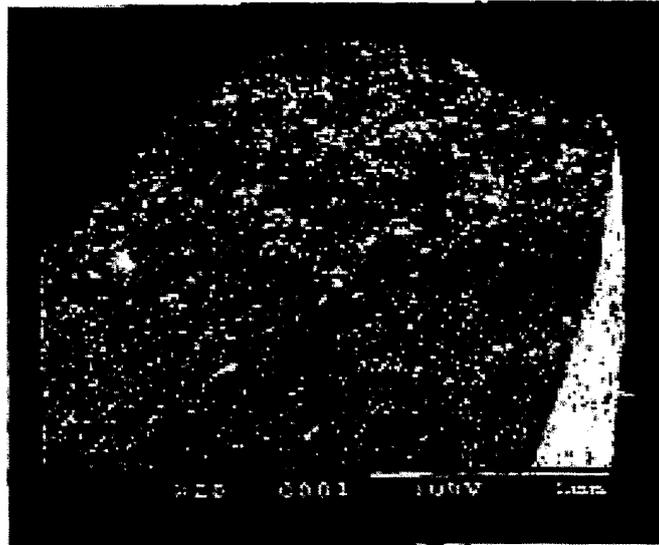


Figura 7B: Superficie de un comprimido de Valoren[®]N ampl. 100 vez. con cristal(Tilid., abajo izquierda). La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 500 μ m.

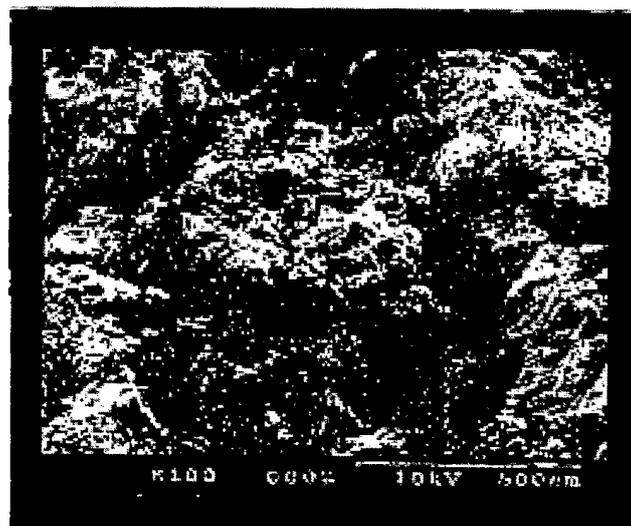


Figura BA

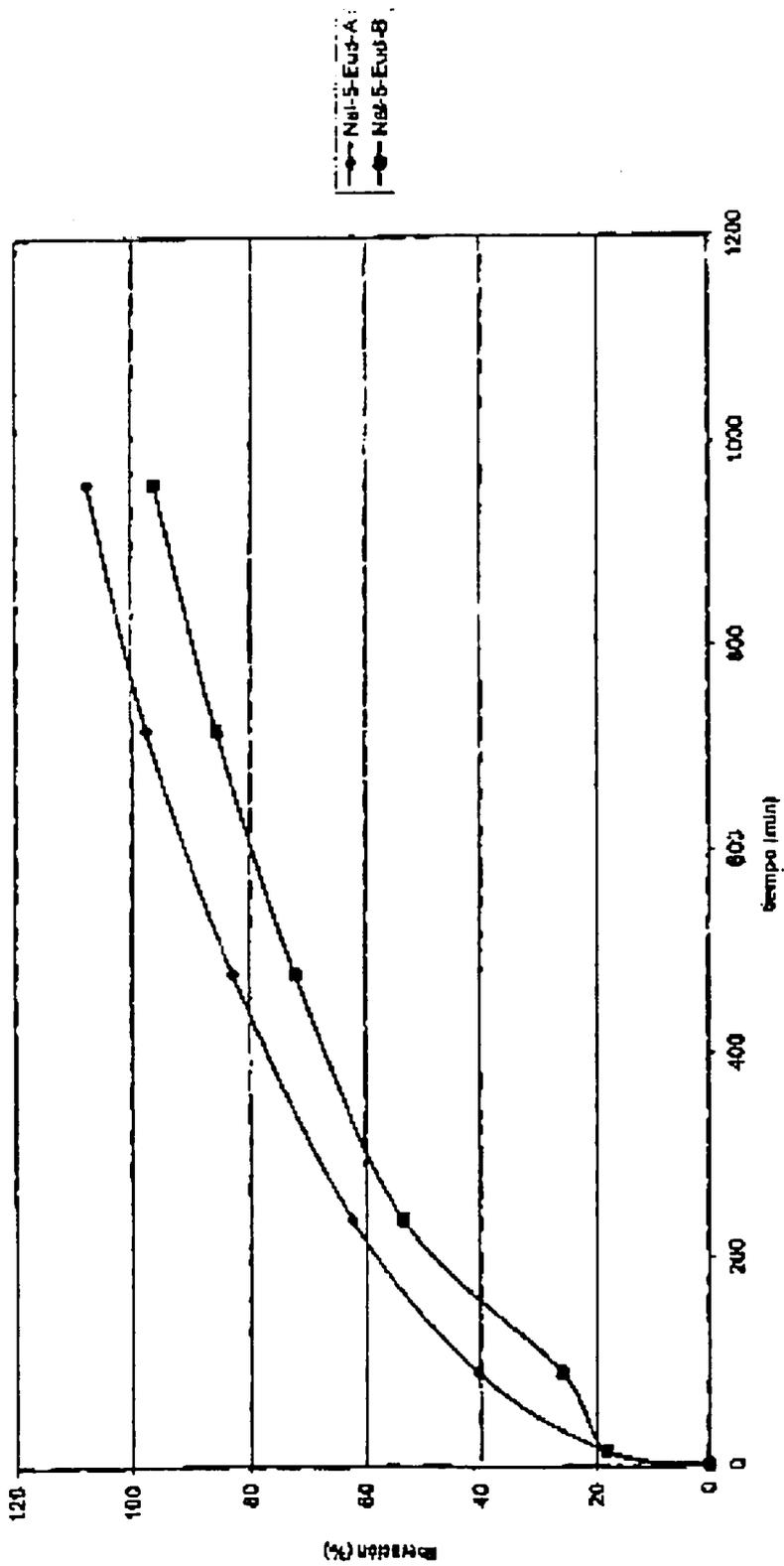


Figura 6B

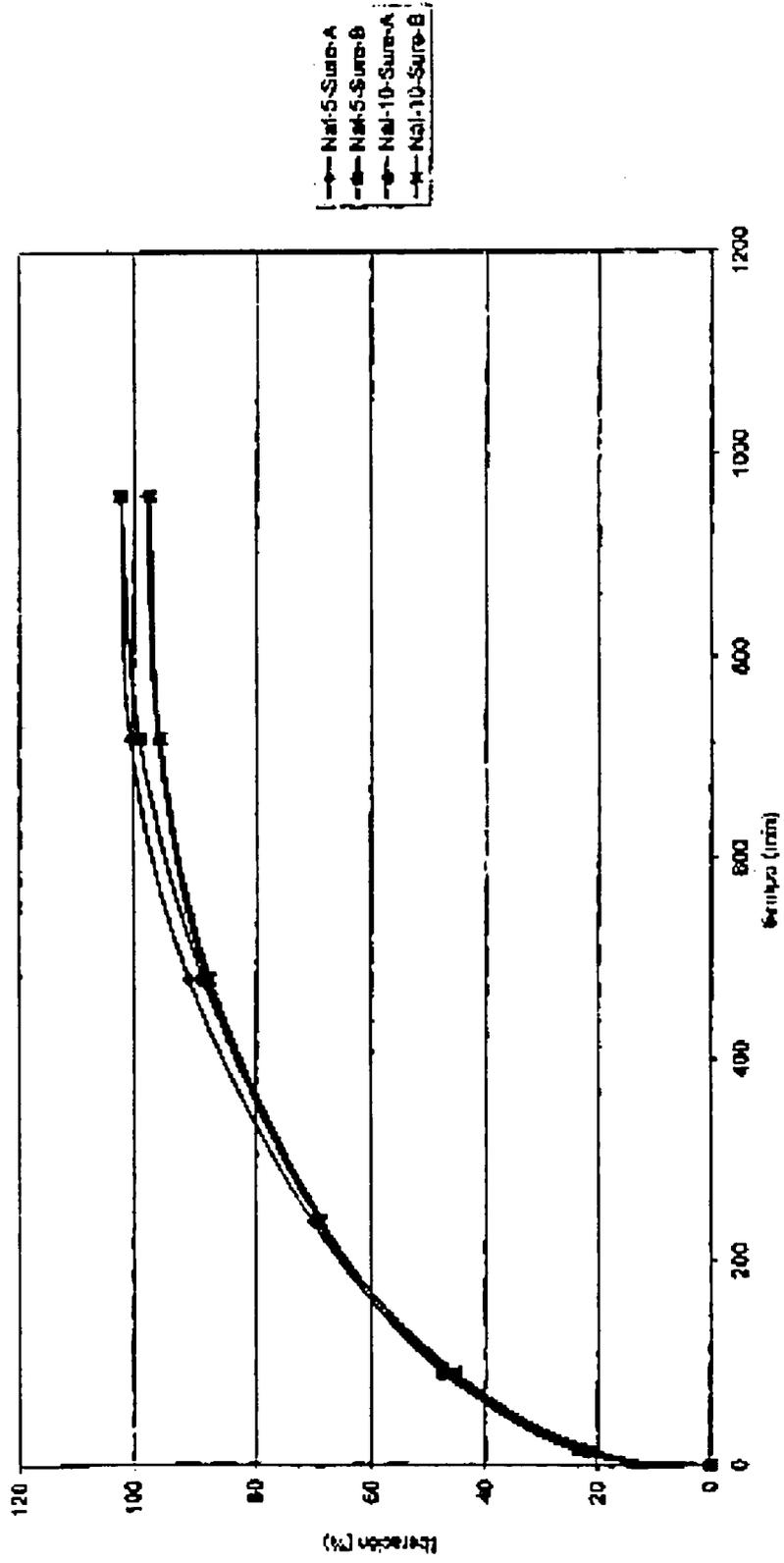


Figure 9

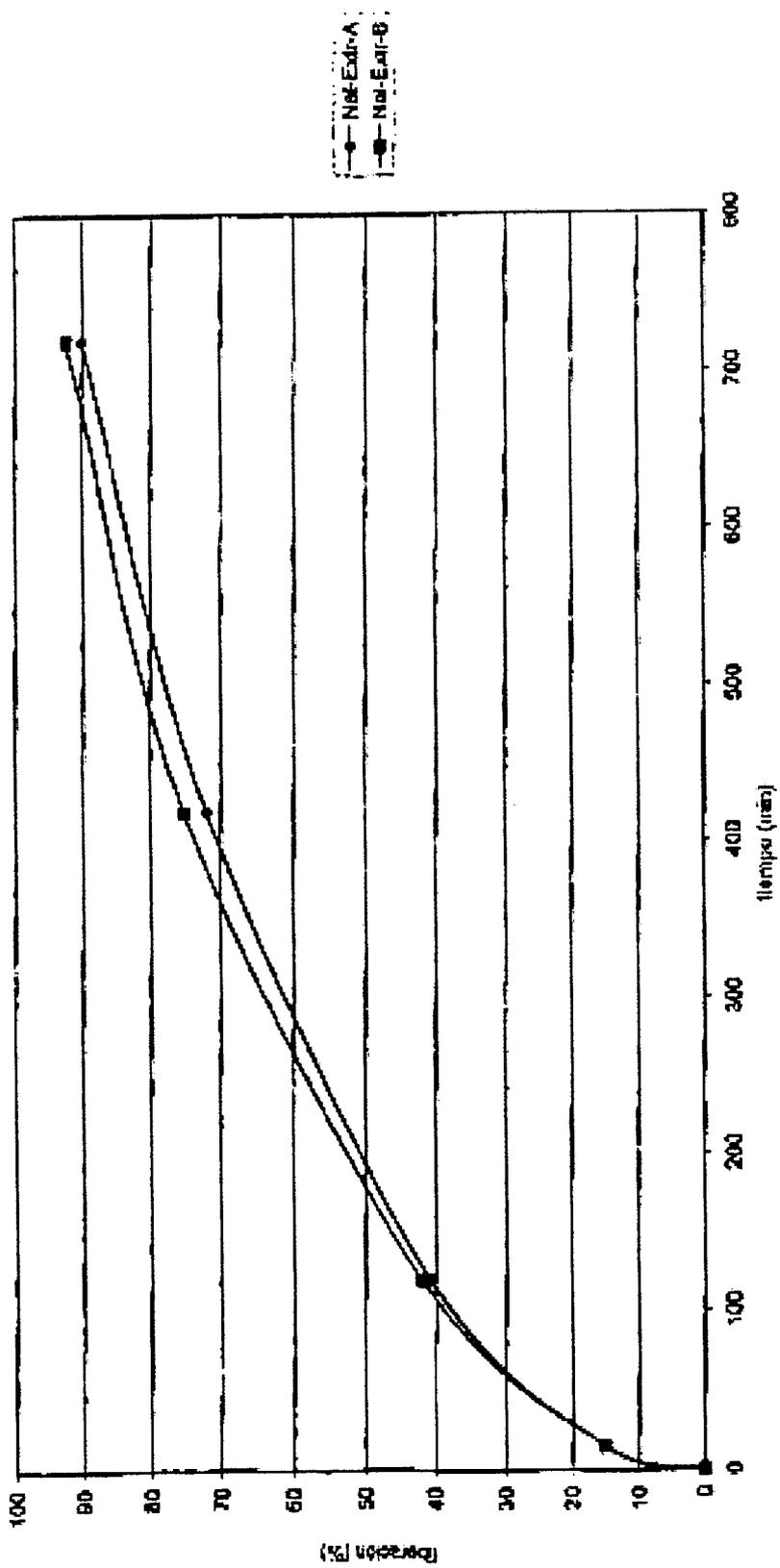


Figura 10A: Superficie de un comprimido de NaI-S-Eud ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 mm.



Figura 10B: Superficie de un comprimido de NaI-S-Eud ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .

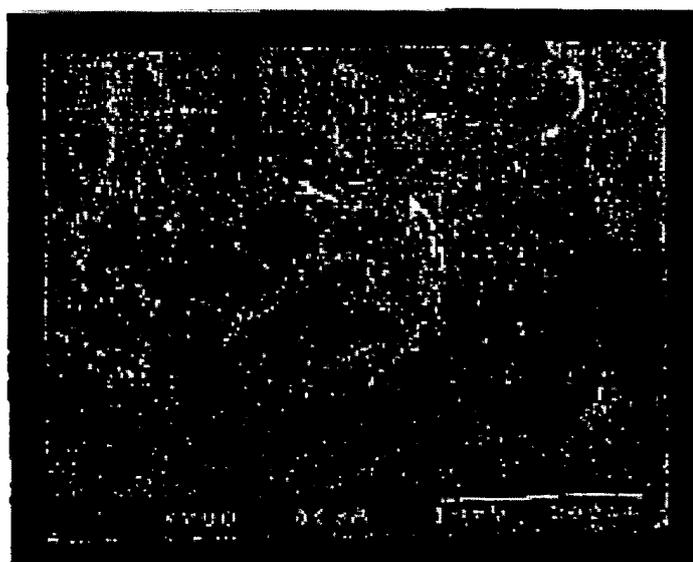


Figura 11A: Superficie de un comprimido de NaI-Extr ampliada 25 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 2 μm .

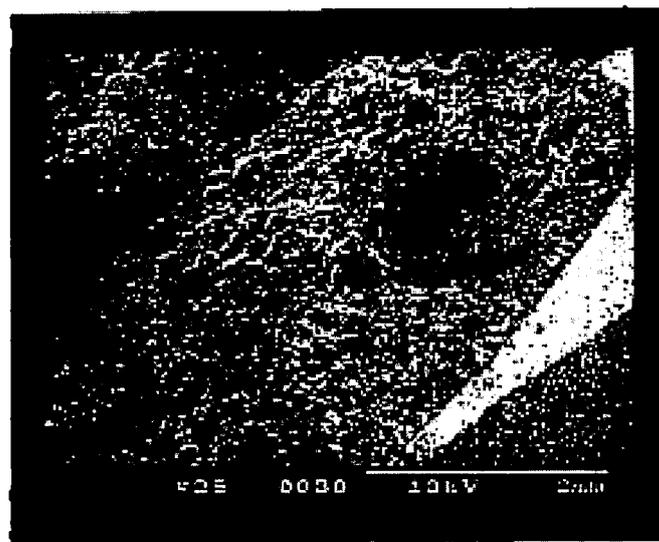


Figura 11B: Superficie de un comprimido de NaI-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 200 μm .

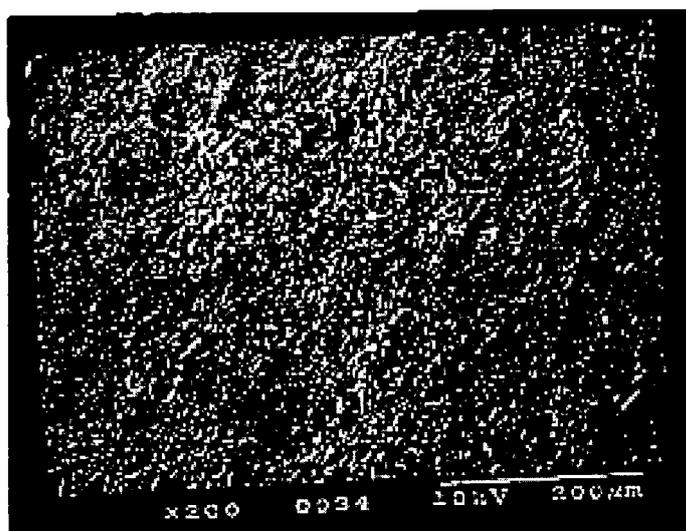


Figura 12A: Superficie de granulados de NaI-10-Sure ampliada 30 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 1 mm.



Figura 12B: Superficie de granulados de NaI-10-Sure ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 100 μm .



Figura 13A: Superficie de granulados de NaI-Extr ampliada 30 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 1 mm.



Figura 13B: Superficie de granulados de NaI-Extr ampliada 200 veces. La tensión fue de 10 kV. La longitud de la barra corresponde a 100 μm .



Figura 14A

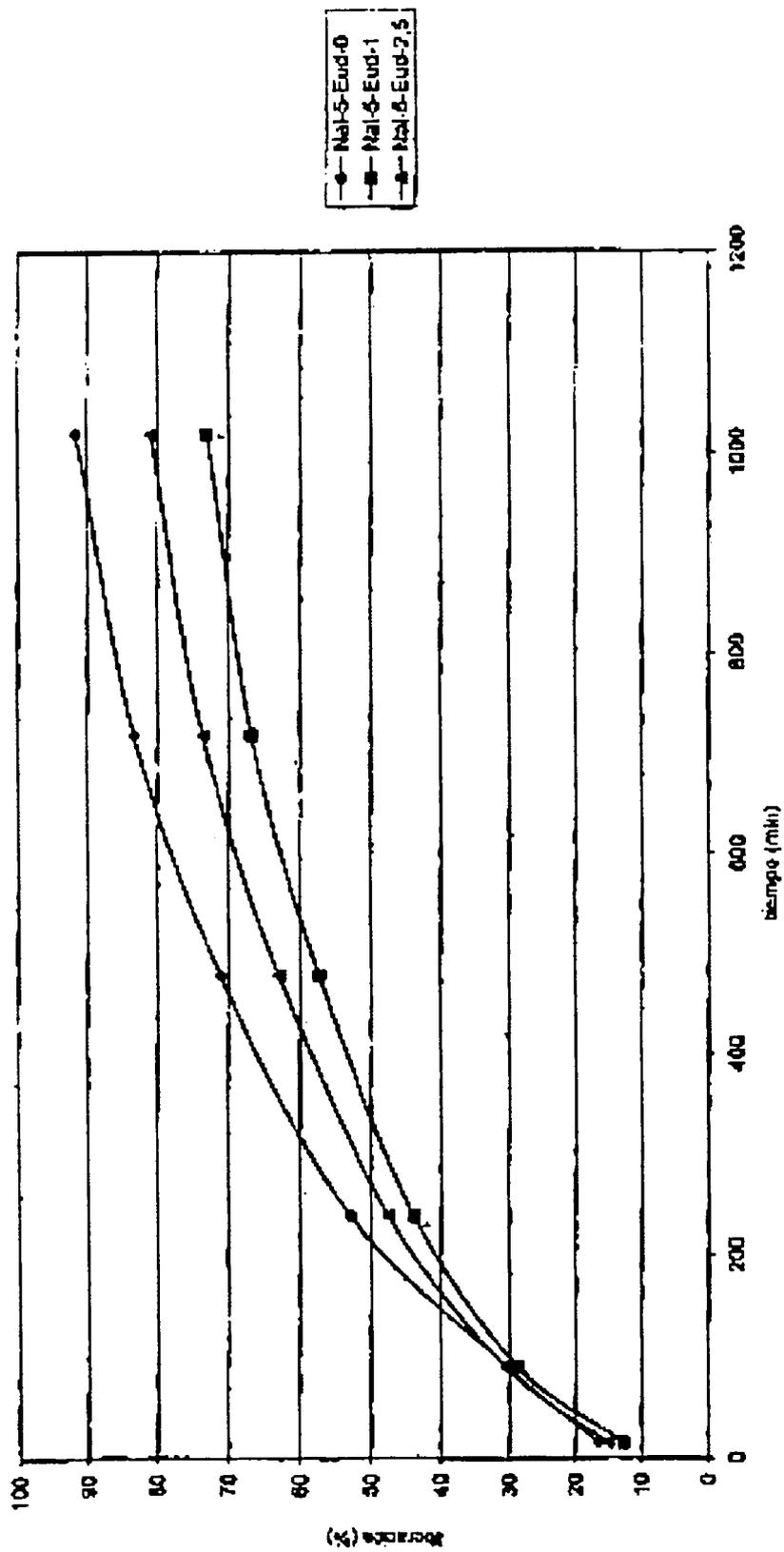


Figura 14B

