



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 896**

51 Int. Cl.:
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03751860 .2**
96 Fecha de presentación : **15.08.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1542658**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un analgésico opioide.**

30 Prioridad: **15.08.2002 US 403711 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2011

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

72 Inventor/es: **Oshlack, Benjamin;**
Huang, Hua-Pin;
Gullapalli, Rampurna y
Machonis, Meredith

74 Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 358 896 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**CAMPO DE LA INVENCION**

5 [0001] La presente invención se refiere a composiciones de sustratos farmacéuticos que comprenden un agente terapéuticamente activo, un recubrimiento de barrera a la difusión que comprende un polímero aniónico y un recubrimiento que comprende un material hidrófobo aplicado como recubrimiento sobre dicho recubrimiento de barrera a la difusión.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 [0002] Es conocida en la técnica farmacéutica la preparación de composiciones que proporcionan una liberación controlada de sustancias farmacológicamente activas contenidas en las composiciones tras su administración oral a humanos y animales. Las formulaciones de liberación controlada que son conocidas en la técnica incluyen especialmente pellets recubiertos, comprimidos y cápsulas recubiertos, y resinas de intercambio iónico, en donde la liberación lenta del medicamento activo es provocada mediante una descomposición selectiva del recubrimiento de la preparación o mediante combinación con una matriz especial para influir en la liberación de un fármaco. Algunas formulaciones de liberación controlada proporcionan una liberación secuencial correspondiente de una dosis individual de un compuesto activo en periodos predeterminados tras la administración.

15 [0003] Uno de los requisitos para una composición farmacéutica aceptable es que la misma debe ser estable, para no presentar una descomposición sustancial del ingrediente activo durante el periodo de tiempo que transcurre entre la fabricación de la composición y el uso de la misma por parte del paciente.

20 [0004] En ciertos casos se ha observado que ciertos ingredientes activos pueden tender a filtrarse o rezumar a través de los recubrimientos de ciertas formas de dosificación durante el proceso de fabricación, lo cual puede dar como resultado la liberación inmediata del agente activo al producirse la administración cuando lo que se desea es una liberación controlada del agente activo. Adicionalmente, en ciertos casos, la filtración o escape del agente activo puede dar como resultado la liberación sustancial del agente activo, cuando lo que se desea es que no se produzca liberación alguna o que sustancialmente no se produzca liberación alguna del agente activo.

25 [0005] El documento WO 01/58447 se refiere a formas de dosificación de liberación controlada que contienen un agonista opioide, un antagonista opioide y un material de liberación controlada. La forma de dosificación según el documento WO 01/58447 proporciona una analgesia durante por lo menos aproximadamente 8 horas cuando se administra a pacientes humanos.

30 [0006] El documento US 6.136.345 trata sobre una formulación de un comprimido, que comprende un núcleo que contiene un material farmacéuticamente activo, recubierto con un recubrimiento retardante de la liberación y rodeado por una capa de cobertura que incluye un segundo material farmacéuticamente activo.

35 [0007] El documento WO 03/013479 se refiere a métodos y composiciones para evitar el abuso de formas de dosificación de un analgésico opioide y un antagonista opioide, que incluyen por lo menos un agente aversivo en una cantidad eficaz para disuadir a un adicto de administrarse una forma, manipulada indebidamente, de dicha forma de dosificación de manera intravenosa, intranasal, y/u oral.

[0008] El documento WO 03/077867 se refiere a composiciones y métodos de estabilización de clorhidrato de naltrexona.

40 [0009] Existe en la técnica una necesidad de desarrollar formulaciones farmacéuticas de liberación controlada en las que el ingrediente activo de la formulación no migre a través del recubrimiento de liberación controlada durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración de la formulación.

OBJETIVOS Y RESUMEN DE LA INVENCION

[0010] Es un objetivo de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica de liberación controlada que tenga una estabilidad mejorada del agente terapéutico en la formulación mediante la inclusión de un polímero aniónico en la formulación.

45 [0011] Es un objetivo adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica oral de liberación controlada que tenga una migración reducida de agente terapéutico a través del recubrimiento de liberación controlada durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración de la formulación.

50 [0012] Es un objetivo adicional de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar una formulación farmacéutica oral que comprenda un sustrato que tenga un agente terapéutico, un recubrimiento de barrera a la difusión que comprenda un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, y un recubrimiento que comprenda un material hidrófobo aplicado como recubrimiento sobre el recubrimiento de barrera a la difusión.

[0013] Estos objetivos y otros se logran mediante la presente invención, que está dirigida en parte a una formulación

farmacéutica que comprende un agente terapéutico, un recubrimiento de barrera a la difusión, y un recubrimiento que comprende un material hidrófobo.

[0014] La presente invención está dirigida a una formulación de sustrato según se define en la reivindicación 1.

[0015] En ciertas realizaciones preferidas, la formulación farmacéutica comprende una formulación de perlas inertes farmacéuticamente aceptables.

[0016] En ciertas realizaciones, el recubrimiento que comprende el material hidrófobo proporciona la liberación controlada del agente terapéutico.

[0017] En ciertas realizaciones, el recubrimiento que comprende el material hidrófobo proporciona el secuestro del agente terapéutico.

[0018] El agente terapéutico es un fármaco protonado, por ejemplo, un fármaco que está cargado positivamente.

[0019] La formulación farmacéutica de la presente invención comprende un sustrato que comprende un analgésico opioide, un recubrimiento de barrera a la difusión que comprende un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre el sustrato, y un recubrimiento que comprende un material hidrófobo aplicado como recubrimiento sobre dicha barrera a la difusión, que proporciona la liberación controlada del analgésico opioide, en donde el analgésico opioide se selecciona del grupo consistente en bupremorfina, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfenol, morfina, oxicodona, oximorfona, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.

[0020] A efectos de la presente invención, la expresión "liberación controlada" significa que el agente terapéutico se libera desde la formulación a una velocidad controlada de forma tal que se mantienen, durante un periodo de tiempo prolongado, niveles sanguíneos terapéuticamente beneficiosos (pero inferiores a los niveles tóxicos) del agente, por ejemplo, que proporcionan un efecto terapéutico de entre 8 y 24 horas.

[0021] A efectos de la presente invención, el término "secuestrado" significa que el agente terapéutico no se libera o sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta. Por ejemplo, la publicación PCT n.º WO 01/58451 da a conocer una forma de dosificación oral que comprende un antagonista opioide secuestrado que no se libera o sustancialmente no se libera cuando la forma de dosificación se administra intacta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0022] La presente invención tiene como finalidad mejorar la estabilidad de una formulación farmacéutica oral de liberación controlada que comprende un agente terapéutico, mediante la inclusión de un polímero aniónico en la formulación. La formulación de la presente invención preferentemente tiene tres componentes. El primer componente es un sustrato que comprende uno o más agentes terapéuticos. El agente terapéutico está preferentemente aplicado como recubrimiento sobre el sustrato. El segundo componente es una capa polimérica aniónica, la cual se aplica como recubrimiento sobre el sustrato que comprende el agente terapéutico (por ejemplo, aplicada como recubrimiento sobre el agente terapéutico). El tercer componente es un recubrimiento que comprende un material hidrófobo y se aplica como recubrimiento sobre el segundo componente. El tercer componente puede proporcionar la liberación controlada del agente terapéutico o, como alternativa, puede proporcionar el secuestro del agente terapéutico. El agente terapéutico es una molécula de un fármaco protonado (por ejemplo, cargada positivamente), y el polímero aniónico del segundo componente, que tiene una afinidad para con la molécula del fármaco protonado, se une al agente terapéutico e impide la difusión del mismo a través del recubrimiento hidrófobo de la formulación durante el proceso de fabricación y/o en el almacenamiento antes de la administración. La difusión del agente a través del recubrimiento hidrófobo es especialmente problemática durante el proceso de fabricación, cuando el material hidrófobo se aplica al sustrato en forma de una dispersión acuosa. Por consiguiente, el recubrimiento de barrera a la difusión es útil en dichas realizaciones para impedir o reducir la migración durante la aplicación de la dispersión acuosa de material hidrófobo.

[0023] Los agentes terapéuticos destinados a ser utilizados en las formulaciones de la presente invención son preferentemente fármacos protonados (por ejemplo, cargados positivamente) que tienen afinidad para con el polímero aniónico de la capa polimérica aniónica. En ciertas realizaciones, el agente terapéutico de la presente invención comprende (por ejemplo, naltrexona, naloxona, nalorfona) un analgésico opiáceo seleccionado de entre buprenorfina, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, morfina, oxicodona, oximorfona. En ciertas realizaciones alternativas, el agente terapéutico se puede seleccionar de entre, por ejemplo, fármacos cardiovasculares (por ejemplo, acebutolol, amiodarona, clonidina, enalapril, guanfacina, hidralacina, mecamilamina, nicardipina, nifenalol, procainamida, quinidina, sotalol, verapamilo), antihistamínicos (por ejemplo, antazolina, bromofeniramina, carbinoxamina, cetiricina, clorfeniramina, clemastina, difenhidramina, doxilamina, prometacina), fármacos respiratorios (por ejemplo, dextrometorfano, pseudoefedrina, albuterol), estimulantes del CNS (CNS = sistema nervioso central) (por ejemplo, amfetamina, cafeína, metilfenidato, sibutramina), fármacos antivirales/antibacterianos/antimaláricos (por ejemplo, amantadina, amikacina, amodiaquina, bacampicilina, cloroquina, primaquina, quinina), antidepresivos (por ejemplo, acepromacina, amitriptilina, bupropión, desipramina, doxepina, fluoxetina, imipramina, nefazodona, nortriptilina, fenelcina, protriptilina, sertralina, trazodona, trimipramina, venlafaxina), anestésicos (por ejemplo, bupivacaína, cloroprocaina, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, procaína, tetracaína), depresores del CNS (buspirona, clordiazepóxido, flurazepam, hidroxicina, midazolam, zolpidem), mezclas de los mismos, sales de los mismos y

similares. En ciertas realizaciones, el agente comprende un antagonista opioide (por ejemplo, naltrexona, naloxona, nalorfona). En ciertas realizaciones, el agente comprende tanto un analgésico opioide como un antagonista opioide. En otras realizaciones, el agente terapéutico comprende un analgésico opioide y no comprende un antagonista opioide. En realizaciones preferidas, la molécula de fármaco está en forma de la sal ácida de la molécula de fármaco.

5 **[0024]** Preferentemente el agente terapéutico se aplica al sustrato. Los sustratos recubiertos con el agente terapéutico pueden prepararse por ejemplo, disolviendo el agente terapéutico en un disolvente tal como agua y a continuación pulverizando la solución sobre los sustratos, por ejemplo, perlas non pareil de 18/20. Un método preferido para aplicar el agente terapéutico al sustrato es a través del uso de una película polimérica. Un ejemplo de una película polimérica para ser usada en la presente invención incluye, por ejemplo y sin carácter limitativo, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, mezclas de los mismos y similares. El polímero se puede disolver o dispersar en un medio acuoso u orgánico con el agente terapéutico, y se puede aplicar como recubrimiento sobre los sustratos. Además del agente terapéutico, la película polimérica puede contener cargas, pigmentos y colorantes opcionales conocidos en la técnica.

10 **[0025]** Tal como se describe más adelante en el presente documento, para aplicar el recubrimiento que comprende el agente terapéutico al sustrato pueden utilizarse técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por pulverización o en bombo. La cantidad del agente terapéutico aplicada al sustrato puede variar en dependencia de la concentración que se desee en el producto acabado. Preferentemente, la cantidad del peso de la película aplicada que incluye el agente terapéutico sobre el sustrato está entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 50% de ganancia de peso, más preferentemente entre aproximadamente un 2 y aproximadamente un 30% de ganancia de peso.

15 **[0026]** Los sustratos a usar en la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, perlas, microesferas, pepitas, pellets, perlas de resina de intercambio iónico, otros sistemas multiparticulados y similares. Preferentemente los sustratos de la presente invención son perlas inertes farmacéuticamente aceptables. Las perlas se realizan típicamente a partir de uno o una mezcla de un grupo seleccionado de, entre otros, sacarosa, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, celulosa, almidón, mezclas de los mismos y similares. El tamaño preferido de las perlas inertes está situado en el intervalo desde 0,1 mm hasta aproximadamente 2,5 mm. Las perlas inertes son preferentemente perlas prefabricadas conocidas en la técnica (por ejemplo, perlas PG non-pareil). En ciertas realizaciones, los sustratos a usar en la presente invención pueden incluir un sistema multiparticulado matricial, que puede comprender el agente terapéutico en una pluralidad de matrices de liberación inmediata, o una formulación matricial comprimida (por ejemplo, comprimido matricial) que comprende el agente terapéutico en una matriz de liberación inmediata o controlada.

20 **[0027]** Según la presente invención, a los sustratos que comprenden el agente terapéutico se les aplica a continuación como sobrerrecubrimiento el recubrimiento de barrera a la difusión. En una realización preferida, en la que el sustrato es una perla, la formulación comprende una pluralidad de perlas recubiertas con el agente terapéutico, a las que a continuación se les aplica como sobrerrecubrimiento un recubrimiento de barrera a la difusión.

25 **[0028]** El recubrimiento de barrera a la difusión comprende un polímero aniónico y opcionalmente otros excipientes. Ejemplos de polímeros aniónicos a usar en la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, polímeros y copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de recubrimiento entérico no acrílicos, mezclas de los mismos y similares. En lugar del polímero aniónico, o además del mismo, son también útiles según la presente invención derivados de celulosa (por ejemplo, carboximetilcelulosa), almidones (carboximetil almidón), gomas (goma xantana), mezclas de los mismos, y similares, que tengan afinidad para con el agente terapéutico protonado incluido en la formulación.

30 **[0029]** Los ejemplos de polímeros y copolímeros de ácido acrílico y de polímeros y copolímeros de ácido metacrílico incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, carboxipolimetileno, poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

35 **[0030]** En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios.

40 **[0031]** Pueden también ser útiles a efectos de la presente invención ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico, de una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocidos como metacrilatos poliméricos o copolímeros de ácido metacrílico, disponibles comercialmente como Eudragit® en Röhm Tech, Inc. Existen varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. El Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a aproximadamente un pH < 5,7 y es soluble a aproximadamente un pH > 6. El Eudragit® S no se hincha a aproximadamente un pH < 6,5 y es soluble a aproximadamente un pH > 7. El Eudragit® RL y el Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua

absorbida por estos polímeros depende del pH, si bien las formas de dosificación recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

- 5 **[0032]** En ciertas realizaciones, el recubrimiento de barrera a la difusión comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternarios, siendo la relación molar de grupos amonio con respecto a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 en el Eudragit® RL30D y de 1:40 en el Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es aproximadamente 150.000.
- 10 **[0033]** Ciertos polímeros de recubrimiento entérico no acrílicos para ser usados en el recubrimiento de barrera a la difusión según la presente invención incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil etilcelulosa, carboximetil etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, acetoftalato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, mezclas de los mismos y similares.
- 15 **[0034]** En el recubrimiento de barrera a la difusión pueden incluirse otros ingredientes opcionales tales como por ejemplo plastificantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, cargas, etc. que se describen posteriormente en la presente. En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento de barrera a la difusión incluye un plastificante según se describe más adelante.
- 20 **[0035]** El recubrimiento de barrera a la difusión se puede aplicar a los sustratos que comprenden el agente terapéutico en una cantidad desde aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 20% en peso, de forma preferente desde aproximadamente un 1 a aproximadamente un 10% en peso de los sustratos que comprenden el agente terapéutico. Como en el caso de la aplicación del agente terapéutico a los sustratos, el recubrimiento de barrera a la difusión se puede aplicar pulverizando una solución o dispersión adecuada que comprenda el polímero aniónico utilizando una mezcla adecuada de disolventes y usando técnicas conocidas en la técnica. El recubrimiento de barrera a la difusión preferentemente impide la migración o reduce la cantidad de la misma, del agente terapéutico, desde la forma de dosificación al tener una afinidad para con el agente terapéutico protonado del sustrato.
- 25 **[0036]** Tras haberse recubierto los sustratos que comprenden el agente terapéutico con el recubrimiento de barrera a la difusión, a los mismos se les aplica entonces como sobrerrecubrimiento un recubrimiento que comprende un material hidrófobo. El material hidrófobo proporciona la liberación controlada del agente terapéutico, o el secuestro del agente terapéutico.
- 30 **[0037]** Ciertos materiales hidrófobos a incluir en el recubrimiento incluyen, por ejemplo y sin carácter limitativo, materiales y polímeros celulósicos, polímeros acrílicos, mezclas de los mismos, y similares.
- 35 **[0038]** En ciertas realizaciones el material hidrófobo comprende un material celulósico o polímeros celulósicos, incluyendo alquilcelulosas. Simplemente a título de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, si bien los expertos apreciarán que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como la totalidad o parte del recubrimiento hidrófobo según la invención.
- 40 **[0039]** Una dispersión acuosa de etilcelulosa, disponible comercialmente, es Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible con agua y a continuación emulsionando la misma en agua en presencia de un surfactante y de un estabilizador. Tras la homogeneización para generar pequeñas gotas submicrométricas, el disolvente orgánico se evapora al vacío para formar un pseudolátex. El plastificante no se incorpora al pseudolátex durante la fase de fabricación. Así, antes de usar el mismo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes de su uso.
- 45 **[0040]** Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante a la dispersión durante el proceso de fabricación. Una masa fundida en caliente de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo) y un estabilizador (ácido oleico) se prepara en forma de una mezcla homogénea, que se diluye a continuación con una solución alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre sustratos.
- 50 **[0041]** En ciertas realizaciones el material hidrófobo comprende un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable según se ha indicado anteriormente que es deseable, incluyendo, aunque sin carácter limitativo, copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida y ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.
- 55 **[0042]** En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tengan distintas propiedades físicas, tales como distintas relaciones molares de los grupos amonio cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

- 5 **[0043]** Ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que se pueden usar según la presente invención. Por ejemplo, existe una familia de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietilaminoetil y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocida como copolímero de ácido metacrílico o metacrilato polimérico, disponible comercialmente como Eudragit[®], en Röhm Tech, Inc. Como se ha descrito anteriormente, existen varios tipos diferentes de Eudragit[®].
- 10 **[0044]** En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit[®] RL30D y Eudragit[®] RS30D, según se ha descrito anteriormente. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit[®] RL/RS son insolubles en agua y en los jugos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y jugos digestivos.
- 15 **[0045]** Las dispersiones de Eudragit[®] RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación controlada que presente un perfil deseable de disolución. Se pueden obtener formulaciones de liberación controlada deseables, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante obtenido a partir de un 100 % de Eudragit[®] RL, un 50 % de Eudragit[®] RL y un 50 % de Eudragit[®] RS, y 10 % de Eudragit[®] RL:90 % de Eudragit[®] RS. Evidentemente, un experto en la materia reconocerá que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit[®] L.
- 20 **[0046]** En ciertas realizaciones, en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo tal como por ejemplo una alquilcelulosa o un polímero acrílico, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación controlada. Por ejemplo, como la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente elevada y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga un recubrimiento de liberación controlada antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante se incluye en una solución de recubrimiento en una cantidad de entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 50 por ciento en peso del material hidrófobo. No obstante, la concentración del plastificante únicamente se puede determinar correctamente después de una experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento y el método de aplicación específicos.
- 25 **[0047]** Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa se incluyen, entre otros, plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque es posible que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino, etcétera).
- 30 **[0048]** Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen, entre otros, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para potenciar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit[®] RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para ser usado en la presente invención.
- 35 **[0049]** En ciertas realizaciones en las que una dispersión acuosa de un polímero hidrófobo tal como una alquilcelulosa se aplica al sustrato, el sustrato recubierto se cura a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado y a una humedad relativa superior a la de las condiciones ambientales, hasta que se alcanza un punto final en el cual la formulación recubierta logra un perfil de disolución que no se ve afectado sustancialmente por la exposición a condiciones de almacenamiento, por ejemplo, de temperatura y/o humedad elevadas. Generalmente, en dichas formulaciones el tiempo de curado es aproximadamente 24 horas o mayor, y las condiciones de curado pueden ser, por ejemplo, aproximadamente 60°C y una humedad relativa de un 85%. Se expone información detallada relativa a la estabilización de formulaciones de este tipo en las patentes U.S. n.º 5.273.760; 5.681.585; y 5.472.712.
- 40 **[0050]** En formulaciones en las que un recubrimiento de liberación controlada que comprende una dispersión acuosa de un polímero acrílico se aplica al sustrato, se prefiere que el sustrato recubierto de liberación controlada se cure a una temperatura superior a la temperatura de transición vítrea del polímero plastificado hasta que se alcance un punto final en el cual la formulación recubierta de liberación controlada logre un perfil de disolución que no se vea afectado sustancialmente por la exposición a condiciones de almacenamiento, por ejemplo, de temperatura y/o humedad elevadas. Generalmente, el tiempo de curado es aproximadamente 24 horas o mayor, y la temperatura de curado puede ser, por ejemplo, aproximadamente 45°C. Se expone información detallada relativa a la estabilización de formulaciones de este tipo en las patentes U.S. n.º 5.286.493; 5.580.578; y 5.639.476.
- 45 **[0051]** El perfil de liberación controlada de las formulaciones recubiertas de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrófobo, modificando la manera de adicionar el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación, combinaciones de los mencionados y similares.
- 55

- 5 **[0052]** Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del plastificante, y el sistema disolvente (por ejemplo, agua), un colorante para proporcionar un aspecto atractivo y distinción al producto. A la dispersión acuosa de material hidrófobo se le puede añadir, por ejemplo, color. Por ejemplo, se puede añadir color al Aquacoat a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de titanio mediante la adición de color con cizallamiento a la solución polimérica soluble en agua, y a continuación usando un cizallamiento reducido para el Aquacoat plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede hacer que aumente el efecto de retardo del recubrimiento de liberación controlada.
- 10
- 15 **[0053]** La dispersión acuosa plastificada (por ejemplo, solución o suspensión) de material hidrófobo se puede aplicar al sustrato que comprende el agente terapéutico mediante pulverización usando cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. La dispersión se puede aplicar a los sustratos recubiertos con barrera a la difusión que comprenden el agente terapéutico en un tambor de recubrimiento convencional o, como alternativa, usando un sistema automatizado tal como un granulador CF, por ejemplo un granulador FREUND CF, un procesador de lecho fluidificado GLATT, un AEROMATIC, un ACCELA-COTA modificado o cualquier otro equipo de recubrimiento de perlas adecuadamente automatizado.
- 20 **[0054]** Preferentemente se aplican entre 2 y 25 ml de la solución/suspensión por recubrimiento por kilogramo de sustrato. En un sistema automatizado la cantidad total de solución/suspensión aplicada al sustrato es la misma que la aplicada en un tambor de recubrimiento convencional, exceptuando que la solución/suspensión se aplica continuamente.
- 25 **[0055]** Preferentemente, cuando se usa un bombo de recubrimiento, el recubrimiento se aplica a un ritmo de entre 20 y 30 recubrimientos entre cada etapa de secado hasta haberse aplicado todos los recubrimientos. Entre aplicaciones los sustratos se pueden secar durante más de 12 horas a una temperatura de entre 50°C y 60°C, de la forma más adecuada 55°C.
- [0056]** En un sistema de recubrimiento automatizado, la velocidad de aplicación de solución/suspensión puede estar entre 0,5 y 10 g/kg de sustrato/min.
- 30 **[0057]** En un método preferido se usa un sistema Wurster de lecho fluidificado en el cual un chorro de aire, inyectado por debajo, fluidifica el sustrato y efectúa un secado mientras el recubrimiento de polímero acrílico se aplica por pulverización. En ciertas realizaciones, al sustrato recubierto con barrera a la difusión, que comprende el agente terapéutico, se le aplica una cantidad suficiente de la dispersión acuosa de material hidrófobo para obtener una liberación controlada predeterminada del agente terapéutico (es decir, fármaco) cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico.
- 35 **[0058]** En ciertas realizaciones, se aplica opcionalmente a los sustratos un sobrerrecubrimiento adicional de un agente filmógeno, tal como Opadry[®], tras recubrir los sustratos con el recubrimiento hidrófobo. En caso de aplicarse, este sobrerrecubrimiento se proporciona preferentemente con el fin de reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.
- 40 **[0059]** Tras haber aplicado el recubrimiento hidrófobo como sobrerrecubrimiento a los sustratos (por ejemplo, perlas) recubiertos, con barrera a la difusión, se pueden rellenar cápsulas de gelatina dura o blanda con los sustratos con sobrerrecubrimiento (por ejemplo, perlas de liberación controlada) que se han formado. Como alternativa, los sustratos con sobrerrecubrimiento se pueden comprimir para obtener comprimidos, usando un aglutinante y/o un agente endurecedor comúnmente utilizados en la fabricación de comprimidos, tales como por ejemplo y sin carácter limitativo, celulosa microcristalina que se vende bajo la marca comercial "AVICEL" o un polvo co-cristalizado de dextrinas altamente modificadas (3% en peso) y sacarosa que se vende bajo la marca comercial "DI-PAC", de forma tal que se mantenga la velocidad de disolución específica de los sustratos de liberación controlada (por ejemplo, perlas).
- 45 **[0060]** Después de haber formado con la mezcla un comprimido, puede ser deseable aplicar un recubrimiento muy delgado a la superficie externa del comprimido. Cuando se aplique, la función del recubrimiento es favorecer la integridad del comprimido. El recubrimiento puede comprender un polímero, tal como alcohol polivinílico o un polivinilpirrolidol, que mantiene el comprimido intacto pero no inhibe la absorción capilar por parte del comprimido una vez situado en el entorno acuoso de uso (por ejemplo, sistema gastrointestinal), si bien el tiempo de disolución puede verse ligeramente incrementado cuando se aplica un recubrimiento al comprimido.
- 50 **[0061]** En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente un lubricante que se puede mezclar con cualquiera de los recubrimientos antes de la aplicación. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, talco, estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio, mezclas de los mismos y similares. Generalmente, cuando haya presente un lubricante, la cantidad de lubricante estará entre aproximadamente un 0,1% y aproximadamente un 10%, de forma preferente entre aproximadamente un 0,1% y
- 55

aproximadamente un 5%.

5 **[0062]** En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente un aglutinante. El aglutinante puede ser cualquier aglutinante farmacéuticamente aceptable conocido para los expertos en la materia. Dichos aglutinantes incluyen, por ejemplo, polivinilpirrolidona, gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábica, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, pululano, dextrina, almidón, mezclas de los mismos y similares. El aglutinante se puede mezclar con cualquiera de los recubrimientos antes de la aplicación, o se puede disolver o dispersar en una solución acuosa u orgánica, o una mezcla de las mismas. Se prefieren especialmente soluciones o dispersiones de aglutinante acuosas. Los agentes aglutinantes adecuados de los que se considera en general que son hidrosolubles incluyen polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y almidón de maíz. Los expertos en la materia conocen muchos otros agentes aglutinantes hidrosolubles que serían adecuados para ser usados conjuntamente con la presente invención.

10 **[0063]** En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente invención adicionalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. Generalmente, los vehículos a usar en el presente caso son, por ejemplo y sin carácter limitativo, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, lactosa, dextrosa, sacarosa, almidón, sorbitol, manitol, mezclas de los mismos y similares. Otros ejemplos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association* (1986).

15 **[0064]** Otros ingredientes opcionales que se pueden incluir en las formulaciones de la presente invención incluyen deslizantes tales como talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, dióxido de silicio, sebacato de dibutilo, hidróxido amónico, ácido oleico, sílice coloidal, mezclas de los mismos y similares, que se pueden mezclar con cualquiera de los recubrimientos antes de la aplicación, y/o se pueden disolver o dispersar en un disolvente acuoso y/u orgánico antes de la aplicación.

20 **[0065]** En ciertas realizaciones, las formulaciones de la presente invención adicionalmente incluyen un agente modificador de la liberación. Los agentes modificadores de la liberación que actúan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento de liberación controlada en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa. En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualquiera de los anteriores.

25 **[0066]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

30 **[0067]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para confeccionar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales, en la cadena polimérica, sean recurrentes los grupos carbonato.

35 **[0068]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden por lo menos un conducto, orificio o similar. El conducto se puede formar con métodos tales como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770; 3.916.889; 4.063.064; y 4.088.864. El conducto puede tener cualquier forma, tal como redonda, triangular, cuadrada, elíptica, irregular, etcétera.

40 **[0069]** En ciertas realizaciones puede ser necesario incluir un estabilizador en la formulación de la presente invención para impedir la degradación del agente terapéutico. Por ejemplo, un producto de degradación de clorhidrato de naltrexona incluye, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, 10-hidroxinaltrexona; 10-cetonaltrexona; 2,2' bisnaltrexona (pseudonaltrexona); óxidos de 2,2' bisnaltrexona; dióxidos de 2,2' bisnaltrexona; aducto aldólico de naltrexona y 10-hidroxinaltrexona; aducto aldólico de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona-N-óxido; 10-hidroxinaltrexona-N-óxido; 10-cetonaltrexona-N-óxido; semiquinonas de naltrexona; peróxidos radicales libres de naltrexona; aducto aldólico de naltrexona; aductos aldólicos de naltrexona acoplados en la posición 7,6; aductos aldólicos de naltrexona acoplados en la posición 6,5; aducto, con enlace éter, de naltrexona; aducto, con enlace éter, de naltrexona y 10-hidroxinaltrexona; aducto, con enlace éter, de naltrexona y 10-cetonaltrexona; naltrexona deshidrogenada; hidroxinaltrexona; cetonalnaltrexona; sales de los mismos y mezclas de los mismos y similares.

45 **[0070]** Los estabilizadores para ser usados en esta invención con el fin de evitar la degradación de, por ejemplo, clorhidrato de naltrexona, incluyen, por ejemplo, y sin limitarse a los mismos, ácidos orgánicos, ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos (por ejemplo, cisteína, L-cisteína, clorhidrato de cisteína, clorhidrato de glicina o diclorhidrato de cisteína), metabisulfito sódico, ácido ascórbico y sus derivados, ácido málico, ácido isoascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido palmítico, carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de sodio, carbonato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio, dióxido de azufre, sulfito sódico, bisulfito sódico, tocoferol, así como sus derivados solubles en agua y grasa, tales como, por ejemplo, tocofolsolán o acetato de tocoferol, sulfitos, bisulfitos y sulfitos de hidrógeno o metal alcalino, metal alcalino térreo y otros metales, ésteres de PHB, galatos, hidroxianisol butilado (BHA) o hidroxitolueno butilado (BHT), y 2,6-di-t-butil-.alfa.-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, pirocatecol, pirogalol, propilo/galato, y ácido

5 nordihidroguaiarético, así como ácidos grasos inferiores, ácidos frutales, ácidos fosfóricos, ácidos sórbicos y benzoicos así como sus sales, ésteres, derivados y compuestos isoméricos, palmitato de ascorbilo, lecitinas, derivados de benceno mono- y polihidroxilados, ácido etilendiamina-tetraacético y sus sales, ácido citracónico, conidendrina, carbonato de dietilo, metilendioxifenoles, cefalinas, ácido β,β' -ditiopropiónico, bifenilo y otros derivados de fenilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas, el estabilizador es BHT. En otras realizaciones preferidas, el estabilizador es ácido ascórbico. La totalidad o parte del ácido ascórbico se puede sustituir con un ascorbato metálico o amónico, por ejemplo, ascorbato(s) de sodio, potasio y/o yodo. Se prefiere el ascorbato de sodio.

10 **[0071]** Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las composiciones de la presente invención pueden también contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, adyuvantes para la granulación, colorantes y saborizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la composición deseada.

15 **[0072]** En ciertas realizaciones de la presente invención, el agente terapéutico también se puede incluir en un recubrimiento de liberación inmediata de la formulación. El recubrimiento de liberación inmediata del agente terapéutico se incluye en una cantidad que sea eficaz para reducir el tiempo hasta la concentración máxima del agente terapéutico en la sangre (por ejemplo, en el plasma). En ciertas realizaciones, la capa de liberación inmediata se aplica como recubrimiento sobre el recubrimiento de liberación controlada. Por otro lado, la capa de liberación inmediata se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de comprimidos o cápsulas de la formulación final. Un experto en la materia aún reconocería otras maneras alternativas de incorporar una forma de liberación inmediata del agente terapéutico a la formulación. En ciertas realizaciones alternativas puede aplicarse como recubrimiento sobre el recubrimiento de liberación controlada que comprende el polímero hidrófobo una capa de liberación inmediata que comprenda un agente terapéutico distinto del agente terapéutico del sustrato de liberación controlada.

20 **[0073]** La presente solicitud da a conocer además un proceso para la preparación de las formulaciones farmacéuticas orales descritas en la presente. Dicho proceso comprende preferentemente las etapas de

- 25
- a. formar un sustrato que comprende un agente terapéutico o mezcla de agentes terapéuticos opcionalmente combinados con excipientes;
 - b. aplicar un recubrimiento de barrera a la difusión que comprende un polímero aniónico sobre dicho sustrato; y
 - c. aplicar un recubrimiento que comprende un material hidrófobo sobre dicho recubrimiento de barrera a la difusión.

30 **[0074]** En una realización preferida el agente terapéutico se aplica al sustrato. A continuación de ello, el recubrimiento de barrera a la difusión se aplica en dicho sustrato encima sobre el agente terapéutico. Preferentemente el recubrimiento de barrera a la difusión se aplica hasta que se alcanza una ganancia de peso comprendida entre aproximadamente un 0,1 y un 30%, de forma preferente entre aproximadamente un 1 y un 20%. A continuación, el recubrimiento hidrófobo se aplica como sobrerrecubrimiento en el recubrimiento de barrera a la difusión.

35 **[0075]** Los recubrimientos, incluyendo el recubrimiento con el agente terapéutico, se aplican preferentemente por medio de un proceso de recubrimiento pelicular, o bien en un aparato de lecho fluidificado o bien en un bombo de recubrimiento, o un proceso de atomización, o alternativamente un proceso de recubrimiento en prensa.

40 **[0076]** En ciertas realizaciones preferidas, las capas de recubrimiento se aplican sobre el sustrato por medio de un proceso de recubrimiento pelicular, pulverizando una dispersión polimérica acuosa o una dispersión polimérica en disolvente orgánico o hidroorgánico con un contenido de sólidos de entre un 1 y un 50% peso/peso, preferentemente de entre un 1 y un 25%.

[0077] Pueden también prepararse esferoides que comprendan el agente terapéutico, por ejemplo adicionando un agente esferonizante a las composiciones de sustrato descritas previamente, antes o después de haber recubierto los sustratos con el recubrimiento de liberación controlada.

45 **[0078]** Las formulaciones de la presente invención comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, las formulaciones comprenden una pluralidad de los sustratos de liberación controlada resultantes para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. En ciertas realizaciones preferidas, el agente terapéutico está en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz cuando la misma es ingerida y entra en contacto con un fluido del entorno, por ejemplo, fluido gástrico o medios de disolución.

[0079] La forma final de las preparaciones farmacéuticas realizadas de acuerdo con la invención puede variar notablemente. Así, se contemplan comprimidos, *caplets*, cápsulas, sobres, y similares. Comprimidos, *caplets* y cápsulas son los preferidos.

55 **[0080]** A continuación se describe más detalladamente la presente invención haciendo referencia a los ejemplos adjuntos.

EJEMPLO 1 (comparativo)

[0081] En el Ejemplo 1 se prepararon perlas de HCl de naltrexona que tenían la composición que se enumera en la Tabla 1:

TABLA 1

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	0,775	14,73
Etapa 2. Recubrimiento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de glicerol	0,284	5,25
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cab-o-sil	1,625	30,0
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	4,062	75,0
Total (en seco)		130	2400

5 **Proceso de Fabricación de las Perlas****[0082]**

1. Disolver HCl de naltrexona y Opadry Clear en agua. Aplicar por pulverización la solución del fármaco a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluido con inserto Wurster.
2. Dispersar Eudragit L30D, citrato de trietilo y monoestearato de glicerilo en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas cargadas con el fármaco, en el recubridor de lecho fluido.
3. Dispersar Eudragit RS30D, citrato de trietilo y cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
4. Disolver Opadry Clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el lecho fluidificado.
5. Curar las perlas a 40°C durante 24 horas.

15

EJEMPLO 2 (comparativo)

[0083] En el Ejemplo 2 se prepararon perlas de HCl de naltrexona como en el Ejemplo 1 (en la etapa 1 se adicionó BHT (disuelto)), presentando las mismas la composición que se enumera en la siguiente Tabla 2:

TABLA 2

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	0,658	12,15
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	79,788	1473,0
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,775	14,31
	BHT	0,029	0,54
Etapa 2. Recubrimiento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023	55,8
	Citrato de trietilo	0,756	13,95
	Monoestearato de glicerilo	0,284	5,25
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5	600,0
	Citrato de trietilo	6,5	120,0
	Cab-o-sil	1,625	30,0
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	4,062	75,0
Total (en seco)		130,0	2400,0

EJEMPLO 3 (comparativo)

[0084] En el Ejemplo 3 se prepararon perlas de HCl de naltrexona como en el Ejemplo 1 (en la etapa 1 se adicionó ácido ascórbico (disuelto)), presentando las mismas la composición que se enumera en la Tabla 3:

TABLA 3

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	0,584
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	80,26
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	0,341
	Ácido ascórbico	0,065
Etapa 2. Recubrimiento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	3,023
	Citrato de trietilo	0,756
	Monoestearato de glicerilo	0,284
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	32,5
	Citrato de trietilo	6,5
	Cab-o-sil	1,625
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	3,532
	Cab-o-sil	0,531
Total (en seco)		130,0

EJEMPLO 4 (comparativo)

[0085] En el Ejemplo 4 se prepararon perlas de HCl de naltrexona como en el Ejemplo 1 (en la etapa 1 se adicionaron ácido ascórbico y ascorbato sódico (disueltos)), presentando las mismas la composición que se enumera en la siguiente Tabla 4:

TABLA 4

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	2,00
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	39,08
	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	2,00
	Ascorbato sódico	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Etapa 2. Recubrimiento de barrera a la difusión	Eudragit L 55	2,164
	Citrato de trietilo	0,433
	Cab-O-Sil	0,108
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxiopropilmetilcelulosa)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		69,998

EJEMPLO 5 (comparativo)

[0086] En el Ejemplo 5 se preparó una formulación como en el Ejemplo 4 (se usó monoestearato de glicerol en lugar de cabosil), presentando la misma la formulación que se enumera en la siguiente Tabla 5:

TABLA 5

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)
Etapa 1. Recubrimiento del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	2,00
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	38,98
	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,00
	Ascorbato sódico	0,067
	Ácido ascórbico	0,133
Etapa 2. Recubrimiento de barrera a la difusión	Eudragit L 55	2,159
	Citrato de trietilo	0,432
	Monoestearato de glicerilo	0,216
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS	17,475
	Citrato de trietilo	3,495
	Cab-O-Sil	0,874
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cab-O-Sil	0,271
Total		70,001

Ejemplo 6 (comparativo)

[0087] Se preparan, según la fórmula y el procedimiento siguientes, perlas de liberación controlada de oxicodona:

Tabla 6

Fórmula Perlas de HCl de Oxicodona		
	Ingredientes	Cant./unidad* (mg)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de oxicodona	10,5
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Etapa 2. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	7,206
	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
Etapa 3. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cabosil	0,271
Total		70,0

Procedimiento de Fabricación de las Perlas

5 **[0088]**

1. Disolver HCl de oxicodona y Opadry (HPMC) en agua. Aplicar por pulverización la solución del fármaco a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluido con inserto Wurster.
 2. Dispersar Eudragit RS, Eudragit RL, citrato de trietilo y Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
- 10
3. Disolver Opadry en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
 4. Curar las perlas a 45°C durante 24 horas.

Ejemplo 7

[0089] Se preparan, según la fórmula y el procedimiento siguientes, perlas de liberación controlada de oxycodona con un recubrimiento de polímero aniónico:

Tabla 7**Fórmula Perlas de HCl de oxycodona**

	Ingredientes	Cant./unidad* (mg)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de oxycodona	10,5
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	45,349
	Opadry Clear	2,5
Etapa 2. Recubrimiento de polímero aniónico	Eudragit L30D (seco)	2,0
	Citrato de trietilo	0,4
	Cabosil	0,1
Etapa 3. Recubrimiento de liberación controlada	Eudragit RS30D (seco)	7,206
	Eudragit RL30D (seco)	0,379
	Citrato de trietilo	1,517
	Cabosil	0,379
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1,899
	Cabosil	0,271
Total		72,5

5 Procedimiento de Fabricación de las Perlas**[0090]**

1. Disolver HCl de oxycodona y Opadry (HPMC) en agua. Aplicar por pulverización la solución del fármaco a las perlas non-pareil en un recubridor de lecho fluido con inserto Wurster.
2. Dispersar Eudragit L30D, citrato de trietilo y Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
3. Dispersar Eudragit RS, Eudragit RL, citrato de trietilo y Cabosil en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
4. Disolver Opadry en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
5. Curar las perlas a 45°C durante 24 horas.

[0091] Sería de esperar que la disolución del Ejemplo 7 fuese más lenta que la disolución del Ejemplo 6 debido a la inclusión del recubrimiento de polímero aniónico.

Ejemplo 8 (comparativo)

[0092] En el Ejemplo 8 se prepararon perlas de naltrexona sin un recubrimiento de barrera a la difusión, presentando las mismas la composición que se enumera en la siguiente Tabla 8.

Tabla 8

	Ingredientes	Cant./unidad (mg)	Cant./lote (g)
Etapa 1. Estratificación del fármaco	HCl de naltrexona anhidro	1,000	14,00
	Perlas non-pareil (malla 30/35)	47,998	672,00
	Plasdone C-30 (Povidona)	0,500	7,00
	Talco, USP	0,500	7,00
Etapa 2. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,500	35,00
Etapa 3. Recubrimiento de liberación sostenida	Eudragit RS30D (seco)	8,814	123,40
	Sebacato de dibutilo	1,764	24,70
	Talco, USP	4,407	61,70
	Tween 80	0,018	0,25
Etapa 4. Recubrimiento de sellado	Opadry Clear (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2,500	35,00
Total (en seco)		70,001	980,05

Procedimiento de Fabricación de las Perlas**[0093]**

- 5 1. Disolver HCl de naltrexona y Plasdone en agua. Dispersar el talco en la solución de fármaco. Aplicar por pulverización la dispersión de fármaco a las perlas non-pareil en el recubridor de lecho fluido con inserto Wurster.
2. Disolver Opadry clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas cargadas con fármaco en el recubridor de lecho fluido.
- 10 3. Dispersar el Eudragit RS30D, el sebacato de dibutilo, el Tween 80 y el talco en agua. Aplicar por pulverización la dispersión a las perlas en el recubridor de lecho fluido.
4. Disolver Opadry clear en agua. Aplicar por pulverización la solución a las perlas en el recubridor de lecho fluido.

Ejemplo 9

[0094] En el Ejemplo 9, las formulaciones del Ejemplo 8 y de los Ejemplos 1 a 5 se sometieron a ensayo de disolución usando el método de disolución que se describe a continuación.

15 Método de Disolución**[0095]**

1. Aparato – USP Tipo II (paletas), 50 rpm a 37°C.
2. Tiempo de muestreo – 1, 2, 4, 12, 24 y 36 horas (1, 2, 4, 8 y 18 horas para el Ejemplo 8).
3. Medios – 900 ml de tampón fosfato pH 6,5.
- 20 4. Método analítico – cromatografía líquida de alta resolución.

[0096] En la siguiente Tabla 9 se enumeran los resultados de la disolución para el Ejemplo 8:

Tabla 9

Tiempo (h)	% Disuelto
1	2,0
2	22,0
4	43,0
8	59,0
18	74,0

[0097] En la siguiente Tabla 10 se enumeran los resultados de la disolución para los Ejemplos 1 a 5

Tabla 10

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5
Tiempo (h)	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto	% Disuelto
1	0,0	0,9	0,0	0,4	0,4
2	0,2	4,7	0,0	0,6	0,6
4	0,1	5,1	0,0	0,7	0,8
8	0,4	5,8	0,0	0,8	1,0
12	0,6	8,0	0,2	1,0	1,2
24	1,0	15,2	0,5	1,4	1,5
36	2,3	19,1	1,2	2,2	2,8

REIVINDICACIONES

1. Formulación farmacéutica que comprende:
- 5 un sustrato que comprende un analgésico opioide seleccionado del grupo consistente en buprenorfina, codeína, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, morfina, oxycodona, oximorfona, sales de los mismos, y mezclas de los mismos;
- un recubrimiento de barrera a la difusión que comprende un polímero aniónico aplicado como recubrimiento sobre dicho sustrato; y
- 10 un recubrimiento que comprende un material hidrófobo aplicado como recubrimiento sobre dicho recubrimiento de barrera a la difusión; proporcionando dicho material hidrófobo la liberación controlada del analgésico opioide, en donde el analgésico opioide está protonado.
2. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el sustrato comprende el analgésico opioide aplicado como recubrimiento sobre un núcleo.
3. Formulación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que el núcleo es una perla farmacéuticamente aceptable.
- 15 4. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el analgésico opioide está dispersado en multiparticulados matriciales.
5. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el analgésico opioide protonado tiene afinidad para con el polímero aniónico.
- 20 6. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico se selecciona del grupo consistente en un polímero acrílico, copolímero acrílico, polímero metacrílico, copolímero metacrílico, y mezclas de los mismos.
7. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el polímero aniónico es un material de recubrimiento entérico no acrílico.
- 25 8. Formulación farmacéutica de la reivindicación 7, en la que el material de recubrimiento entérico se selecciona del grupo consistente en acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, carboximetil etilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, acetoftalato de celulosa, acetato tereftalato de celulosa, ftalato de alcohol polivinílico, y mezclas de los mismos.
- 30 9. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el recubrimiento de barrera a la difusión está presente en una cantidad de entre aproximadamente un 0,1 y aproximadamente un 10 por ciento en peso del sustrato.
10. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el analgésico opioide está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz.
11. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende una pluralidad de dichos sustratos.
- 35 12. Formulación farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicha pluralidad de dichos sustratos comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho analgésico opioide.
13. Formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el material hidrófobo se selecciona del grupo consistente en un material celulósico, un polímero celulósico, un polímero o copolímero acrílico, un polímero o copolímero metacrílico, y mezclas de los mismos.
- 40 14. Uso de una formulación según la reivindicación 1, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.

- - -