



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 120**

51 Int. Cl.:
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756456 .9**
96 Fecha de presentación : **08.06.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1765349**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Opioides para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).**

30 Prioridad: **08.06.2004 EP 04013468**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.06.2011

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

72 Inventor/es: **Fleischer, Wolfgang;**
Reimer, Karen y
Leyendecker, Petra

74 Agente: **Mir Playa, Mireia**

ES 2 360 120 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

Opioides para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

5 **[0001]** La invención se refiere al tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). En particular, la invención se refiere al uso de opioides para la fabricación de preparaciones para el tratamiento de la EPOC. Las preparaciones inventivas pueden usarse para tratar la disnea asociada a la EPOC y al tipo de paciente de EPOC llamado "soplador rosado", que es uno de los dos estereotipos de la EPOC severa.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, o EPOC según sus siglas, es una enfermedad progresiva de los pulmones que afecta a millones de personas cada año. Esta enfermedad es ocasionada por un bloqueo de las vías aéreas en los pulmones, y no tiene cura.

15 **[0003]** La EPOC está relacionada con una serie de trastornos pulmonares crónicos que obstruyen las vías aéreas, tales como el enfisema y la bronquitis crónica. El enfisema se produce cuando han sido dañados algunos de los sacos aéreos situados en las profundidades de los pulmones. Esto redundará en un menor número de sacos aéreos mayores que tienen una escasa capacidad de intercambio gaseoso.

20 **[0004]** La disnea, que es el síntoma más discapacitante, comienza habitualmente tras los cincuenta años de edad y empeora progresivamente. Una gran variación del grado de disnea de día a día puede indicar broncoespasmo. La disnea es más severa y más común entre los hombres. Cuando está presente, la respiración sibilante se nota por lo común primeramente cuando el paciente está en posición supina. Posteriormente puede darse en cualquier posición y va habitualmente asociada al broncoespasmo.

25 **[0005]** Si se desarrolla hipoxemia, pueden darse sutiles signos de disfunción mental, tales como una incapacidad para concentrarse y una reducida memoria a corto plazo. Posteriormente puede desarrollarse hipercapnia, y la misma puede conducir lentamente a un hinchamiento cerebral y una adicional disfunción, redundando en confusión, letargia y creciente somnolencia.

30 **[0006]** Los signos de obstrucción severa incluyen a la respiración con labios fruncidos, la cual retarda el cierre de las vías aéreas para que pueda mantenerse un gran volumen de ventilación pulmonar y puedan funcionar más eficientemente los músculos respiratorios; a la respiración en posición de sentado con los codos apoyados en los muslos o en una mesa, la cual puede fijar el tórax superior e incrementar la curvatura del diafragma, haciendo que la respiración sea más eficiente; y al uso de músculos extratorácicos (como p. ej. el esternocleidomastoideo).

35 **[0007]** Habitualmente se dan como resultado de una infección con virus, Haemophilus influenzae o Streptococcus pneumoniae exacerbaciones de la bronquitis obstructiva en los pacientes con EPOC. Puede no aparecer fiebre ni leucocitosis. El empeoramiento de la obstrucción de las vías aéreas a menudo conduce a una creciente disnea. La hipoxemia o la hipercapnia acompañando a una infección respiratoria pueden conducir a confusión y agitación continua, que pueden malinterpretarse como un cambio relacionado con la edad.

40 **[0008]** En la EPOC severa, dos estereotipos - el soplador rosado y el abotargado azul - ayudan a definir los extremos de la enfermedad. Los pacientes presentan en su mayoría características de ambos estereotipos. El soplador rosado es típicamente un paciente asténico y enfisematoso con tórax en tonel que presenta respiración con labios fruncidos y no tiene cianosis o edema. Habitualmente, un paciente de este tipo usa músculos extratorácicos para respirar, produce esputo mínimo y experimenta poca fluctuación del nivel de disnea de día en día. Son reducidas las excursiones diafragmáticas, y son distantes los sonidos respiratorios y cardíacos. El tórax en tonel es inespecífico, porque las personas de edad avanzada tienen comúnmente una incrementada adaptabilidad pulmonar y mayores volúmenes pulmonares en reposo. El abotargado azul típicamente tiene sobrepeso, es cianótico y edematoso y tiene una tos productiva crónica. Los abotargados azules de edad avanzada son poco comunes porque los abotargados azules a menudo tienen cor pulmonale, el cual conduce rápidamente a la muerte si no es tratado de manera apropiada.

50 **[0009]** El tratamiento para la bronquitis crónica y el enfisema es paliativo, y no curativo. Se le considera exitoso cuando produce un favorable equilibrio entre el alivio sintomático y los efectos adversos relacionados con las drogas.

[0010] Además de ser un broncodilatador, la teofilina puede también ser un suave estimulante respiratorio.

60 **[0011]** A menudo son también eficaces los β_2 -simpatomiméticos inhalados. Los corticosteroides son beneficiosos durante las exacerbaciones agudas del broncoespasmo en pacientes de edad avanzada con EPOC severa y pueden reducir el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital. La terapia sistemática a largo plazo con corticosteroides (prednisona a razón de 10 a 20 mg/día o su equivalente) es también beneficiosa en pacientes seleccionados con EPOC en estadio terminal en los que son ineficaces todas las otras formas de terapia.

[0012] La hipercapnia comúnmente acompaña a la severa obstrucción de las vías aéreas. Un rápido ascenso de la presión parcial de CO₂ (Pco₂) con una caída del PH sugiere que el paciente tiene los músculos respiratorios fatigados y necesita una terapia más intensiva, quizá incluyendo un soporte ventilatorio.

[0013] Se piensa que la disnea resulta de una fatiga de los músculos respiratorios ocasionada por una inapropiada cantidad de trabajo para un determinado nivel de ventilación o hipoxemia. Por consiguiente, se hacen intentos para fortalecer los músculos respiratorios, reducir la cantidad de trabajo de los músculos respiratorios, reducir las necesidades de oxígeno y asegurar un adecuado aporte de oxígeno. La respiración con labios fruncidos puede reducir la disnea permitiendo un más completo vaciado de los pulmones, lo cual a su vez le permite al diafragma alcanzar una longitud más eficaz. Hay cierta evidencia de que soplando con un ventilador aire fresco en las mejillas de los pacientes con EPOC se reduce la sensación de disnea.

[0014] Especialmente los pacientes con enfisema severo del tipo del soplador rosado están limitados por los síntomas debido a la disnea incluso a un bajo nivel de actividad. Sin embargo, no está disponible en la actualidad una medicación adecuada para tratar la disnea severa. Se ha sugerido que los opioides son eficaces para el tratamiento de la disnea.

[0015] Ha sido p. ej. descrita por Abernethy et al. BMJ. 2003 Sep. 6; 237(7414): 523-528 una prueba doble ciega cruzada aleatorizada controlada por placebo de morfina de liberación sostenida para el manejo de la disnea refractaria. Este documento se refiere a la eficacia de la morfina oral para aliviar la sensación de falta de respiración en los pacientes que padecen en enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

[0016] La WO 2005025621 (relevante en virtud del Artículo 54(3) EPC (EPC = Convención Europea de Patentes)) se refiere a la reducción de los riesgos de la administración de analgésicos opioides en pacientes con enfermedad respiratoria, incluyendo la EPOC.

[0017] Sin embargo, puesto que la EPOC es diagnosticada principalmente en personas de edad avanzada, hay que ir con especial cuidado en cuanto a la correcta dosificación de los opioides con respecto a la acumulación de la droga debido p. ej. a la disfunción renal y con respecto a la comodidad de aplicación. También es altamente deseable un cumplimiento de la prescripción facultativa a largo plazo por parte del paciente.

Objetos y breve exposición de la invención

[0018] Es un objeto de la invención el de aportar una forma posológica oral opioide con una prolongada duración de acción, preferiblemente de al menos 12 horas y más preferiblemente de al menos 24 horas, para el tratamiento de síntomas moderados a severos de EPOC, y preferiblemente de síntomas severos de EPOC.

[0019] Es otro objeto de la invención el de aportar preparaciones opioides como las anteriormente perfiladas que ocasionen menos efectos secundarios tales como depresión respiratoria y obstipación y que estén provistas de características de prevención del abuso.

[0020] La invención comprende adicionalmente a las preparaciones inventivas para su uso en el tratamiento de la EPOC.

Descripción detallada de la invención

[0021] El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones acompañantes.

[0022] En el contexto de la invención, la expresión "composición opioide" u "opioide" o "activo" se usa de manera intercambiable y se considera que incluye a agonistas opioides y antagonistas opioides y antagonistas/agonistas opioides mezclados, así como mezclas de los mismos. Las preparaciones según la presente invención comprenden al menos un opioide.

[0023] En el contexto de la invención las expresiones "formulaciones o formas posológicas de liberación lenta" o "formulaciones o formas posológicas de liberación controlada" o "formulaciones o formas posológicas retardadas" o "formulaciones o formas posológicas de liberación sostenida" o "formulaciones o formas posológicas con prolongada duración de acción" son usadas de manera intercambiable y se entiende que son formulaciones o formas posológicas que presentan un perfil de liberación prolongada para el activo incorporado y que proporcionan un suficiente efecto terapéutico por espacio de al menos 12 horas en estado estacionario.

[0024] La invención parte como premisa del hecho de que los agonistas opioides son útiles para el tratamiento de síntomas de EPOC tales como la disnea. En particular, el uso de formas posológicas opioides orales de liberación sostenida redundará en un mejor cumplimiento de la prescripción facultativa por parte del paciente y hace que el paciente que ha de recibir medicación constante quede más independiente de tomar la medicación durante las horas diurnas y

nocturnas. Puede administrarse el mínimo de la droga terapéuticamente necesaria, reduciéndose con ello la acumulación de efectos secundarios y el riesgo de adicción. En particular las combinaciones de agonistas y antagonistas opioides son ventajosas con respecto a la reducción de los efectos secundarios y adicionalmente reducen el riesgo de abuso.

Ingredientes activos

[0025] Según la invención, los agonistas opioides comprenden a todos los compuestos que pertenecen a la clase NO2A de analgésicos opioides según la Clasificación ATC de la OMS y que presentan un efecto terapéutico tras su aplicación según la invención. Las preparaciones según la presente invención comprenden al menos oxycodona.

[0026] El agonista opioide analgésicamente eficaz según la invención es oxycodona.

[0027] Según la invención, los antagonistas comprenden a aquellos compuestos que contrarrestan a los agonistas opioides (como se ha definido anteriormente). Tales compuestos pueden también encontrarse en la Clasificación ATC de la OMS. Según la invención, se prefieren los compuestos que tras su aplicación según la invención reducen los efectos secundarios, los efectos de habituación y el potencial adictivo que son ocasionados por los agonistas opioides. Los antagonistas pueden comprender, entre otros, a los miembros del grupo que consta de naltrexona, naloxona, nalmefeno, nalorfina, nalbufina, naloxonacina, metilnaltrexona, cetilciclazocina, norbinaltorfimina, naltrindol, 6-β-naloxol y 6-β-naltrexol.

[0028] Un antagonista especialmente preferido es naloxona.

[0029] Las realizaciones más preferidas de la invención comprenden la combinación de oxycodona y naloxona en una forma posológica oral de liberación sostenida. Preferiblemente, la oxycodona está presente en exceso con respecto a la cantidad unidosis de naloxona.

[0030] En el caso de la oxycodona y la naloxona, las preferidas relaciones en peso de agonista a antagonista son del orden de una relación en peso de 25:1 como máximo, o preferiblemente de 20:1 como máximo, y son especialmente preferidas las relaciones en peso de 15:1 y 10:1, y son más preferidas las relaciones en peso de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 y 1:1.

[0031] Las cantidades absolutas de agonista y antagonista a usar dependen de la elección de los compuestos activos. Preferiblemente el agonista y el antagonista son liberados de la preparación farmacéutica solamente de manera independiente e invariante.

[0032] Si se usan oxycodona y naloxona para una preparación en forma de combinación, preferiblemente se usan por unidosis entre 10 y 150 mg, y con especial preferencia entre 10 y 80 mg de oxycodona (cantidades típicas para el uso) y preferiblemente entre 1 y 50 mg de naloxona.

[0033] 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 bien aproximadamente 20 mg de oxycodona. Realizaciones preferidas de la invención pueden también comprender a 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 unidosis.

[0034] Preferiblemente, la relación de oxycodona y naloxona tiene que elegirse de forma tal que queden garantizados unos perfiles de liberación para ambas sustancias activas y que el agonista pueda presentar su efecto terapéutico, mientras que la cantidad del antagonista se elige de forma tal que se vean reducidos o abolidos los efectos de promoción de la habituación o la adicción y los efectos secundarios del agonista, sin afectar (considerablemente) al efecto terapéutico del agonista. Según la invención, el desarrollo de habituación y adicción, así como de obstipación y depresión respiratoria, debe considerarse como efectos secundarios de los agonistas opioides terapéuticamente eficaces.

[0035] En el contexto de esta invención, en lugar del ingrediente activo no modificado o junto con el mismo pueden usarse todas las clases de sales farmacéuticamente aceptables del ingrediente activo, en cantidades equivalentes a la cantidad de ingrediente activo no modificado como la que aquí se indica.

[0036] La oxycodona y la naloxona pueden estar presentes en forma de su clorhidrato, sulfato, bisulfato, tartrato, nitrato, citrato, bitartrato, fosfato, malato, maleato, hidrobromuro, hidroyoduro, fumarato o succinato.

Formas posológicas

[0037] Preferiblemente el opioide se prevé en una forma posológica oral. La forma posológica oral puede estar diseñada como una preparación de liberación controlada, o bien puede ser una forma posológica oral de liberación inmediata y de liberación controlada en combinación. La forma posológica puede así p. ej. comprender una parte de liberación

controlada recubierta hacia el exterior con una formulación de liberación inmediata. El ingrediente activo puede ser el mismo o bien puede ser distinto en estas partes distintas.

5 **[0038]** En ciertas realizaciones, las formas posológicas orales de la presente invención comprenden a un opioide combinado con excipientes, es decir, con sustancias de soporte orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables y adecuadas para administración oral, que son conocidas en la técnica. Los adecuados soportes farmacéuticamente
10 aceptables incluyen a los miembros del grupo que consta de soluciones salinas acuosas, alcoholes, goma arábica, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelato, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato magnésico, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, hidrocarburos sustituidos o insustituidos de
15 cadena larga digestibles tales como monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso y pentaeritritol, polímeros hidrofílicos o hidrofóbicos, tales como celulosa y derivados de celulosa, tales como alquilcelulosa o hidroxialquilcelulosa, resinas acrílicas, tales como los polímeros conocidos por el nombre comercial Eudragit®, y polivinilpirrolidona. Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y si se desea mezcladas con
agentes auxiliares, como p. ej. lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes mojantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, tampones, colorantes y sustancias saborizantes y/o aromáticas.

[0039] Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención pueden estar en forma de tabletas, tabletas recubiertas, líquidos, gotas, encapsulados en gel, trociscos, losanges, suspensiones acuosas u oleosas, formulaciones
20 multiparticuladas incluyendo a polvos dispersables, gránulos, pellets, esferoides de matriz, perlas o perlas inertes recubiertas, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires, micropartículas (como p. ej. microcápsulas y microesferas) y tabletas bucales.

[0040] Las composiciones orales pueden prepararse según métodos conocidos en la técnica, y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de excipientes inertes
25 atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, a los miembros del grupo que consta de un diluyente inerte tal como lactosa, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes tales como almidón, y agentes lubricantes tales como estearato magnésico. Las tabletas pueden ser no recubiertas o bien pueden ser cubiertas mediante técnicas conocidas para impartirles elegancia o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral
30 pueden también presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los ingredientes activos estén mezclados con un diluyente inerte.

[0041] Las suspensiones acuosas preferiblemente contienen el opioide en una mezcla que tiene uno o varios excipientes adecuados como agentes de suspensión, como por ejemplo gomas sintéticas farmacéuticamente
35 aceptables tales como hidroxipropilmetilcelulosa o gomas naturales. Las suspensiones oleosas pueden hacerse poniendo a la combinación de drogas anteriormente identificada en suspensión en un aceite vegetal o mineral. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja o alcohol cetílico. Puede usarse un jarabe o elixir en el que se emplee un vehículo edulcorado.

[0042] Las composiciones orales farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de opioide (al menos uno) en una formulación de liberación sostenida. Por ejemplo, puede incluirse en la formulación un soporte de liberación sostenida para proporcionar una liberación del antagonista opioide a lo largo de un periodo de tiempo de 12 a
40 24 horas. En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión "cantidad eficaz de opioide" significa que la cantidad es suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado dentro del periodo de tiempo deseado. El efecto terapéutico puede también ser el efecto de un antagonista.

[0043] Por ejemplo la forma posológica oral de liberación sostenida que es eficaz por espacio de 24 horas en condiciones de estado estacionario incluye desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 640 mg de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (como p. ej. oxicodona clorhidrato). Preferiblemente la forma
50 posológica oral de liberación sostenida incluye de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferiblemente de poco más o menos 10 a poco más o menos 320 mg de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y aún más preferiblemente de poco más o menos 10 a poco más o menos 160 mg de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

[0044] Por ejemplo la forma posológica oral de liberación sostenida que es eficaz por espacio de 12 horas en condiciones de estado estacionario incluye de aproximadamente 1 a aproximadamente 160 mg de oxicodona o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (como p. ej. oxicodona clorhidrato).

[0045] Pueden estar presentes otros opioides en cantidades que sean equivalentes a las cantidades de oxicodona anteriormente mencionadas con respecto al efecto terapéutico deseado.

[0046] En ciertas realizaciones preferidas, la forma posológica oral incluye un material de liberación sostenida que es incorporado a una matriz junto con el opioide que es al menos uno para lograr la liberación sostenida del agente. El material de liberación sostenida puede ser hidrofóbico o hidrofílico, según se desee. La forma posológica oral de la

presente invención puede prepararse en forma de gránulos, esferoides o multiparticulados de matriz que comprendan al menos un opioide en una matriz de liberación sostenida que puede ser comprimida en forma de tableta o bien encapsulada. La forma posológica oral de la presente invención puede opcionalmente incluir otros ingredientes farmacéuticamente aceptables (como p. ej. diluyentes, aglutinantes, colorantes y lubricantes).

[0047] En otras ciertas realizaciones, la forma posológica oral de la presente invención puede ser una forma posológica osmótica que tenga una composición de empuje o desplazamiento en calidad de una de las capas de un núcleo bicapa para expulsar por empuje al opioide que es al menos uno de la forma posológica, y una composición de pared semipermeable rodeando al núcleo, en donde la pared tiene al menos unos medios o un pasaje de salida para liberar de la forma posológica al opioide que es al menos uno. Como alternativa, el núcleo de la forma posológica osmótica puede comprender un núcleo de una sola capa que incluya a un polímero de liberación controlada y al opioide que es al menos uno.

[0048] Preferiblemente las formas posológicas de la presente invención proporcionan un efecto por espacio de al menos aproximadamente 12 horas tras la administración.

Formulaciones de matriz de liberación sostenida

[0049] En realizaciones preferidas de la presente invención, la formulación puede ser una matriz con el opioide interdispersado en el soporte de liberación sostenida, para proporcionar la liberación sostenida del opioide.

[0050] Los adecuados materiales de liberación sostenida que pueden incluirse en una matriz de liberación sostenida según la invención incluyen a los miembros del grupo que consta de materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas, ceras, goma laca, y aceites tales como aceite de ricino hidrogenado y aceite vegetal hidrogenado. Sin embargo puede usarse según la presente invención todo material hidrofóbico o hidrofílico de liberación sostenida farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir una liberación sostenida del opioide. Los polímeros de liberación sostenida preferidos incluyen a los miembros del grupo que consta de alquilcelulosas tales como etilcelulosa, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico; y éteres de celulosa, y especialmente hidroxialquilcelulosas (especialmente hidroxipropilmetilcelulosa) y carboxialquilcelulosas. Los polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico preferidos incluyen a los miembros del grupo que consta de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, acrilato de etilo, metacrilato de trimetilamonioetilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina y ácido metacrílico, metacrilato de poli(metilo), (anhídrido) de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Ciertas realizaciones preferidas utilizan mezclas de cualesquiera de los susodichos materiales de liberación sostenida en la matriz de la invención.

[0051] La matriz también puede incluir un aglutinante. En tales realizaciones, el aglutinante preferiblemente contribuye a la liberación sostenida del opioide desde la matriz de liberación sostenida.

[0052] Si se incluye un adicional material aglutinante hidrofóbico, el mismo es preferiblemente seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen a los miembros del grupo que consta de cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico. Esta lista no pretende ser exclusiva. En ciertas realizaciones preferidas se incluye en las formulaciones de matriz una combinación de dos o más materiales aglutinantes hidrofóbicos.

[0053] Los materiales aglutinantes hidrofóbicos preferidos que pueden ser usados según la presente invención incluyen a los miembros del grupo que consta de hidrocarburos sustituidos o insustituidos de cadena larga (C_8 - C_{50} , y en especial C_{12} - C_{40}) digestibles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicéricos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, ceras naturales y sintéticas y polialquilenglicoles. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De los materiales aglutinantes hidrocarbúricos de cadena larga se prefieren en ciertas realizaciones los alcoholes grasos (alifáticos), y la forma posológica oral puede contener hasta un 80% (en peso) de al menos un hidrocarburo digestible de cadena larga.

[0054] En ciertas realizaciones, el material aglutinante hidrofóbico puede comprender a los miembros del grupo que consta de ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferiblemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo a ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di-, y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrofóbicos e hidrofílicos que tienen cadenas principales de hidrocarburo. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, a los miembros del grupo que consta de cera de abeja, glicocera, cera de ricino y cera de carnauba. A los efectos de la presente invención, una sustancia cerosa está definida como todo material que sea normalmente sólido a temperatura ambiente y tenga un punto de fusión de aproximadamente 30 a aproximadamente 100°C.

[0055] En ciertas realizaciones preferidas, la forma posológica comprende a una matriz de liberación sostenida que comprende al opioide y a al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble, al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆ y especialmente de C₁₄-C₂₂, y opcionalmente al menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa es preferiblemente una hidrox-C₁-C₆-alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente hidroxietilcelulosa. La cantidad de la hidroxialquilcelulosa que es al menos una en la presente forma posológica puede venir determinada, inter alia, por la precisa velocidad de liberación del opioide que se requiera.

[0056] En otras ciertas realizaciones preferidas, la forma posológica comprende a una matriz de liberación sostenida que comprende al opioide que es al menos uno y al menos una resina acrílica, al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆ y especialmente de C₁₄-C₂₂, y opcionalmente al menos un polialquilenglicol. La resina acrílica incluye a los miembros del grupo que consta de 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. En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico consta de uno o varios copolímeros de amoniometacrilato. Los copolímeros de amoniometacrilato son perfectamente conocidos en la técnica y están descritos como copolímeros plenamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y de ácido metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Preferiblemente la resina acrílica es un polímero acrílico o un copolímero acrílico tal como copolímero de poli(met)acrilato o de ácido metacrílico - acrilato de etilo o poli(met)acrilato copolimerizado con cloruro de (met)acrilato de trimetilamonio, tal como poli(met)acrilato con un 5% de cloruro de metacrilato de trimetilamonio. La cantidad de la resina acrílica que es al menos una en la presente forma posológica oral puede venir determinada, inter alia, por la precisa velocidad de liberación del opioide que se requiera. A fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de amoniometacrilato que tengan distintas propiedades físicas, tales como distintas relaciones molares de los grupos amonio cuaternario a los ésteres (met)acrílicos neutros. Ciertos polímeros tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar matrices pH-dependientes que pueden usarse según la presente invención. Por ejemplo hay una familia de copolímeros que se sintetizan a partir de copolímero de ácido dietilaminoetilmacrílico o de metacrilatos poliméricos y están disponibles comercialmente como Eudragit® de la Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos distintos de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit E es un ejemplo de 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 que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, si bien las formas posológicas con Eudragit RL y RS son independientes del pH. En ciertas realizaciones preferidas, la matriz acrílica comprende una mezcla de dos resinas acrílicas que son suministradas comercialmente por la 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 cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio 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 de aproximadamente 150.000. 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 fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos hechos a base de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y en los fluidos digestivos. Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención pueden hacerse mezclando a dichos agentes juntamente en cualquier proporción que se desee a fin de obtener finalmente una formulación de liberación controlada que tenga un perfil de disolución deseable. Pueden obtenerse deseables formulaciones de liberación controlada por ejemplo de matrices de retardo hechas a base de Eudragit® RL, Eudragit® RL y Eudragit® RS, y Eudragit® RL y Eudragit® RS. Naturalmente, un experto en la materia será consciente de que pueden también usarse otros polímeros acrílicos tales como Eudragit® L, por ejemplo.

[0057] El alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol mirístico, alcohol cetosteárilico o alcohol estearílico. En realizaciones particularmente preferidas de la presente forma posológica oral, sin embargo, el alcohol alifático que es al menos uno es alcohol cetílico o alcohol cetosteárilico. La cantidad del alcohol alifático en la presente forma posológica oral puede venir determinada, igual como se ha indicado anteriormente, por la precisa velocidad de liberación del opioide que se requiera. Dicha cantidad puede también depender de si al menos un polialquilenglicol están presente o ausente en la forma posológica oral. En ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma posológica oral preferiblemente contiene entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 50% (en peso) del alcohol alifático. Cuando un polialquilenglicol está presente en la forma posológica oral, el peso conjunto del alcohol alifático y del polialquilenglicol preferiblemente constituye entre aproximadamente un 20% y aproximadamente un 50% (en peso) de la forma posológica total.

[0058] En una realización preferida, la relación de p. ej. la hidroxialquilcelulosa o resina acrílica que es al menos una al alcohol alifático/polialquilenglicol que es al menos uno determina el grado considerable la velocidad de liberación del opioide desde la formulación. En ciertas realizaciones se prefiere una relación de la hidroxialquilcelulosa al alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:1 y 1:4, siendo particularmente preferida una relación de entre 1:2 y 1:3.

[0059] En ciertas realizaciones, el polialquilenglicol puede ser por ejemplo polipropilenglicol o polietilenglicol, que es preferido. El peso molecular medio del polialquilenglicol que es al menos uno es preferiblemente de entre 1.000 y 15.000, y en especial de entre 1.500 y 12.000.

5 **[0060]** Otra adecuada matriz de liberación sostenida comprende a una alquilcelulosa (y en especial a una etilcelulosa), un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆ y opcionalmente un polialquilenglicol.

10 **[0061]** Además de los ingredientes anteriormente mencionados, una matriz de liberación sostenida puede también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en el arte farmacéutico.

[0062] A fin de facilitar la preparación de una forma posológica oral sólida de liberación sostenida según esta invención la incorporación del opioide a la matriz puede efectuarse, por ejemplo:

15 (a) formando gránulos comprimiendo al menos un material hidrofóbico y/o hidrofílico como los que se han expuesto anteriormente (como p. ej. una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble) junto con el opioide;

(b) mezclando los gránulos que contienen al menos un material hidrofóbico y/o hidrofílico con al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆ (y dado el caso otros componentes de la matriz), y

(c) opcionalmente comprimiendo y conformando los gránulos.

20 **[0063]** Los gránulos pueden formarse por cualquiera de los procedimientos que son perfectamente conocidos para los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, en un método preferido los gránulos pueden formarse granulando en húmedo hidroxialquilcelulosa y opioide con agua. En una realización particularmente preferida de este procedimiento, la cantidad de agua que se añade durante el paso de granulación en húmedo es preferiblemente de entre 1,5 y 5 veces, y especialmente de entre 1,75 y 3,5 veces el peso de opioide en seco.

25 **[0064]** Una matriz de liberación sostenida puede también prepararse p. ej. mediante técnicas de granulación en estado de fusión o de extrusión en estado de fusión. En general, las técnicas de granulación en estado de fusión suponen fundir un material aglutinante hidrofóbico normalmente sólido, como p. ej. una cera, e incorporar a ello una droga en polvo. Para obtener una forma posológica de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar al material aglutinante hidrofóbico en forma de cera fundida un material hidrofóbico de liberación sostenida, como p. ej. etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua. P. ej. en la Patente U.S. N° 4.861.598 se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas mediante técnicas de granulación en estado de fusión.

35 **[0065]** El material aglutinante hidrofóbico adicional puede comprender una o varias sustancias termoplásticas cerosas insolubles en agua posiblemente mezcladas con una o varias sustancias termoplásticas cerosas que sean menos hidrofóbicas que dichas sustancias cerosas insolubles en agua que son una o varias si la formulación debe ser prácticamente no degradable e insoluble en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación inicial. Pueden ser útiles sustancias aglutinantes cerosas insolubles en agua aquéllas que tengan una solubilidad en agua que sea de menos de aproximadamente 1:5.000 (en peso).

40 **[0066]** Pueden emplearse ventajosamente en el contexto de la invención formulaciones extrusionadas en las que se emplee almidón, como se da a conocer p. ej. en la DE 19918325 A1.

45 **[0067]** La preparación de una adecuada matriz hecha por extrusión en estado de fusión según la presente invención puede por ejemplo incluir los pasos de mezclar el opioide junto con un material de liberación sostenida y preferiblemente un material aglutinante para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea es luego calentada hasta una temperatura suficiente para al menos reblandecer la mezcla lo suficiente como para extrusionarla. La mezcla homogénea resultante es luego extrusionada, p. ej. usando una extrusora de doble husillo, para formar cordones. El extrusionado es preferiblemente enfriado y cortado en forma de multiparticulados por cualesquiera medios conocidos en la técnica. Los multiparticulados de matriz son luego divididos en unidosos. El extrusionado preferiblemente tiene un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y proporciona una liberación sostenida del opioide por espacio de un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas.

55 **[0068]** Un procedimiento opcional para preparar las formulaciones extrusionadas en estado de fusión de la presente invención incluye los pasos de introducir directamente de manera dosificada en una extrusora un material hidrofóbico de liberación sostenida, el opioide que es al menos uno y un material aglutinante opcional; calentar la mezcla homogénea; extrusionar la mezcla homogénea para con ello formar cordones; enfriar los cordones que contienen la mezcla homogénea; cortar los cordones en forma de multiparticulados de matriz que tengan un tamaño de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 12 mm; y dividir dichas partículas en unidosos. En este aspecto de la invención se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

60 **[0069]** Pueden incluirse en las matrices hechas por extrusión en estado de fusión plastificantes tales como los que se han descrito anteriormente. El plastificante es preferiblemente incluido en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 30% en peso de la matriz. Según se desee, pueden incluirse en las matrices de liberación

sostenida de la presente invención otros excipientes farmacéuticos, como p. ej. talco, monosacáridos o polisacáridos, colorantes, saborizantes o lubricantes. Las cantidades que se incluyan dependerán de la característica deseada a lograr.

- 5 **[0070]** El diámetro de la abertura o puerta de salida de la extrusionadora puede ajustarse para variar el grosor de los cordones extrusionados. Además, la parte de salida de la extrusionadora no tiene que ser redonda, pues puede ser oblonga o rectangular. Los cordones que salen pueden ser reducidos a partículas usando una guillotina o un cortador de alambre caliente.
- 10 **[0071]** Un sistema multiparticulado de matriz hecho por extrusión en estado de fusión puede estar por ejemplo en forma de gránulos, esferoides o pellets, en dependencia del orificio de salida de la extrusionadora. A los efectos de la presente invención, las expresiones “multiparticulado(s) de matriz hecho(s) por extrusión en estado de fusión” y “sistema(s) multiparticulado(s) de matriz hecho(s) por extrusión en estado de fusión” y “partículas de matriz hechas por extrusión en estado de fusión” se refieren a una pluralidad de unidades que son preferiblemente del orden de un tamaño y/o una forma similar y contienen uno o varios activos y uno o varios excipientes, incluyendo preferiblemente a un material hidrofóbico de liberación sostenida como los que aquí se describen. Preferiblemente los multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión tendrán una longitud situada dentro de la gama de longitudes que va desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 12 mm y tendrán un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Debe entenderse por añadidura que los multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión pueden ser de cualquier forma geométrica dentro de esta gama de tamaños. En ciertas realizaciones, el extrusionado puede simplemente ser cortado a las longitudes deseadas y dividido en unidosos del agente terapéuticamente activo sin necesidad de un paso de esferonización.
- 15 20 **[0072]** En una realización preferida, se preparan formas posológicas orales que incluyen una cantidad eficaz de multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de los multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión puede ponerse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una eficaz dosis de liberación sostenida al ser dicha cápsula ingerida y al entrar la misma en contacto con el fluido gastrointestinal.
- 25 **[0073]** En otra realización, una adecuada cantidad del extrusionado multiparticulado es comprimida para así formar una tableta oral usando un equipo convencional de fabricación de tabletas que haga uso de técnicas estándar. Están también descritas en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Oso, redactor jefe), 1553-1593 (1980), técnicas y composiciones para hacer tabletas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras.
- 30 35 **[0074]** En aun otra realización preferida, el extrusionado puede ser conformado en forma de tabletas como se expone en la Patente U.S. Nº 4.957.681 (Klimesch et al.).
- 40 **[0075]** Opcionalmente, los sistemas multiparticulados de matriz, las tabletas o las cápsulas de liberación sostenida pueden recubrirse con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida que aquí se describen. Tales recubrimientos preferiblemente incluyen una cantidad de material hidrofóbico y/o hidrofílico de liberación sostenida suficiente para obtener una ganancia de peso de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 25 por ciento, si bien la capa de recubrimiento puede ser mayor en dependencia de la velocidad de liberación deseada, p. ej.
- 45 **[0076]** Las formas posológicas de la presente invención pueden adicionalmente incluir combinaciones de multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión que contengan al opioide que es al menos uno. Además, las formas posológicas pueden también incluir una cantidad de un opioide terapéuticamente activo de liberación inmediata para un pronto efecto terapéutico. El opioide de liberación inmediata puede incorporarse p. ej. en forma de multiparticulados aparte dentro de una cápsula de gelatina, o bien puede aplicarse como recubrimiento sobre la superficie de multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión, p. ej.
- 50 **[0077]** El perfil de liberación sostenida de las formulaciones de la invención hechas por extrusión en estado fusión puede ser alterado por ejemplo variando la cantidad de material de liberación sostenida, variando la cantidad de plastificante con respecto a los otros constituyentes de la matriz, variando la cantidad de material hidrofóbico, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, o alterando el método de fabricación.
- 55 **[0078]** En otras realizaciones de la invención, las formulaciones hechas por extrusión en estado de fusión se preparan sin la inclusión del opioide, que es añadido posteriormente al extrusionado. Tales formulaciones típicamente tendrán el opioide mezclado junto con el material de matriz extrusionado, y luego se harían tabletas con la mezcla a fin de así obtener una formulación de liberación lenta. Tales formulaciones pueden ser ventajosas por ejemplo cuando el agente terapéuticamente activo que se incluya en las formulaciones sea sensible a las temperaturas que son necesarias para reblandecer el material hidrofóbico y/o el material retardante.
- 60

[0079] Los típicos sistemas de producción por la técnica de extrusión en estado de fusión que son adecuados para ser usados según la presente invención incluyen a un adecuado motor de accionamiento de extrusionadora que tenga velocidad variable y control de par constante, controles de puesta en marcha y de parada y un dosificador. Por añadidura, el sistema de producción incluirá una consola de control de temperatura que incluya sensores de temperatura, medios de refrigeración e indicadores de temperatura a todo lo largo de la extrusionadora. Por añadidura, el sistema de producción incluirá una extrusionadora tal como una extrusionadora de doble husillo que conste de dos husillos mutuamente en engrane y en rotación en sentidos contrarios encerrados dentro de un cilindro o cuerpo cilíndrico que tenga una abertura o matriz a la salida del mismo. Los materiales con los que se efectúa la alimentación entran por una tolva de alimentación y son desplazados por el cilindro por los husillos y son obligados a salir a través de la matriz en forma de cordones que son a continuación de ello transportados tal como por medio de una cinta continua móvil para así permitir que se produzca su enfriamiento y son dirigidos a un pelletizador o a otro dispositivo adecuado para convertir a los cordones extrusionados en el sistema multiparticulado de matriz. El pelletizador puede constar de rodillos, de una cuchilla fija o de un cortador rotativo. Adecuados instrumentos y sistemas son suministrados por distribuidores tales como la C.W. Brabender Instruments, Inc. de South Hackensack, New Jersey. Les resultarán obvios a los expertos en la materia otros aparatos adecuados.

[0080] En la preparación de multiparticulados de matriz hechos por extrusión en estado de fusión como se ha expuesto anteriormente puede controlarse la cantidad de aire incluido en el extrusionado y puede alterarse la velocidad de liberación del opioide de los mismos que es al menos uno.

[0081] Así, el extrusionado hecho en estado de fusión es preparado de una manera que prácticamente excluye el aire durante la fase de extrusión del proceso. Esto puede lograrse por ejemplo usando una extrusionadora Leistritz que tenga un accesorio de vacío. Los multiparticulados de matriz hechos por extrusión preparados según la invención usando una extrusionadora Leistritz bajo vacío proporcionan un producto hecho por extrusión en estado de fusión que tiene distintas características físicas. En particular, el extrusionado es prácticamente no poroso al ser amplificado usando p. ej. un microscopio electrónico de exploración. Tales formulaciones prácticamente no porosas pueden proporcionar una más rápida liberación del agente terapéuticamente activo, con respecto a la misma formulación preparada sin vacío. Las micrografías electrónicas de exploración de los multiparticulados de matriz preparados usando una extrusionadora bajo vacío presentan un aspecto muy liso, en comparación con los multiparticulados preparados sin vacío. Se ha observado que en al menos ciertas formulaciones, el uso de extrusión bajo vacío proporciona un producto en forma de multiparticulados de matriz hechos por extrusión que es más dependiente del pH que su formulación equivalente preparada sin vacío.

[0082] Como alternativa, el producto hecho por extrusión en estado de fusión se prepara usando una extrusionadora Werner-Pfleiderer de doble husillo.

[0083] En ciertas realizaciones se añade a un granulado o multiparticulado de matriz un agente esferonizante y luego se efectúa una esferonización para así producir esferoides de liberación sostenida. Los esferoides son luego opcionalmente recubiertos con un recubrimiento de liberación sostenida por métodos tales como los anteriormente descritos.

[0084] Los agentes esferonizantes que pueden ser usados para preparar las formulaciones en forma de multiparticulados de matriz de la presente invención incluyen a todo agente esferonizante conocido en la técnica.

[0085] Se prefieren los derivados de celulosa, y se prefiere especialmente la celulosa microcristalina. Una adecuada celulosa microcristalina es por ejemplo el material que se vende como Avicel PH 101 (marca de fábrica de la FMC Corporation). El agente esferonizante es preferiblemente incluido en una cantidad de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99% del multiparticulado de matriz en peso.

[0086] En ciertas realizaciones, además del ingrediente activo y del agente esferonizante, los esferoides pueden también contener un aglutinante. Serán perfectamente conocidos para los expertos en el arte farmacéutico adecuados aglutinantes, tales como polímeros hidrosolubles de baja viscosidad. Son sin embargo preferidas la hidroxi-alquil inferior-celulosa hidrosoluble, tal como la hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o bien como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, y especialmente un polímero acrílico o un copolímero acrílico, tal como un polímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa.

[0087] En ciertas realizaciones se aplica un recubrimiento de liberación sostenida a los esferoides, granulados o multiparticulados de matriz de liberación sostenida. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida puede incluir a un material insoluble en agua tal como (a) una cera, ya sea en solitario o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o ceína. El recubrimiento se obtiene preferiblemente de una dispersión acuosa del material hidrofóbico de liberación sostenida. En ciertas realizaciones, es necesario recubrir los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz de liberación sostenida que comprenden al opioide y al soporte de liberación sostenida con una cantidad de la dispersión acuosa de p. ej. alquilcelulosa o polímero acrílico suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 50%, y p. ej. de aproximadamente un 2 a

- aproximadamente un 25%, a fin de obtener una formulación de liberación sostenida. La capa de recubrimiento puede ser menor o mayor en dependencia, p. ej., de la deseada velocidad de liberación, de la inclusión de plastificante en la dispersión acuosa y de la manera de incorporarlo. Materiales y polímeros celulósicos, incluyendo a las alquilcelulosas, son materiales de liberación sostenida que son perfectamente adecuados para recubrir los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz de liberación sostenida según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es etilcelulosa, si bien el artesano apreciará que otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa pueden ser fácilmente empleados, ya sea en solitario o bien en cualquier combinación, como la totalidad o parte de un recubrimiento hidrofóbico según la invención.
- [0088]** Una dispersión acuosa de etilcelulosa que está disponible comercialmente es el producto llamado Aquacoat® (FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un solvente orgánico inmiscible con agua y emulsionándola luego en agua en presencia de un agente surfactante y un estabilizador. Tras homogeneización para generar gutículas submicrométricas, el solvente orgánico es evaporado bajo vacío para así formar un pseudolátex. El plastificante no es incorporado al pseudolátex durante la fase de fabricación. Así, antes de usarlo como recubrimiento es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes del uso.
- [0089]** Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente en forma del producto llamado Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante a la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara en forma de una mezcla homogénea un caldo de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo) y un estabilizador (ácido oleico), cuyo caldo es luego diluido con una solución alcalina para así obtener una dispersión acuosa que puede ser aplicada directamente a los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz de liberación sostenida.
- [0090]** En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material de liberación sostenida que comprende al recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable que incluye a los miembros del grupo que consta de copolímeros de ácido acrílico y 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. Son útiles polímeros acrílicos las resinas que son conocidas por el nombre comercial de Eudragit®, que son suministradas comercialmente por la Rohm Pharma. Estas resinas acrílicas pueden hacerse a medida para proporcionar una velocidad de liberación pH-dependiente o pH-independiente del activo.
- [0091]** Además de los ingredientes anteriormente indicados, los esferoides, gránulos o multiparticulados de matriz pueden también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en el arte farmacéutico, en cantidades de hasta aproximadamente un 50% en peso de la formulación, si se desea. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionarle el efecto deseado a la formulación deseada.
- [0092]** Ejemplos específicos de soportes y excipientes oralmente aceptables que pueden ser usados para hacer formas posológicas orales están descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).
- [0093]** Se ha descubierto además que la adición de una pequeña cantidad de talco al recubrimiento de liberación sostenida reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesamiento, y actúa como agente pulidor.
- [0094]** Si se usa oxidodona para la preparación de la formulación, la matriz comprende al menos una resina acrílica y al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆ tales como los descritos anteriormente. La preparación se lleva a cabo preferiblemente mediante el método de granulación anteriormente descrito con las cantidades de ingredientes preferidas anteriormente descritas.
- [0095]** Si se usan oxidodona y naloxona para una preparación en forma de combinación, la formulación se elige para asegurar que los compuestos activos sean liberados de la preparación de una manera sostenida, independiente e invariante. Preferiblemente esas formulaciones son estables en almacenamiento.
- [0096]** En el sentido en el que se las utiliza en la presente, las expresiones "liberados de la preparación de una manera sostenida, independiente e invariante" y "estables en almacenamiento" están definidas como se especifica en la EP 03/03541 al amparo del PCT (PCT = Tratado de Cooperación en Materia de Patentes).
- [0097]** Si se usan oxidodona y naloxona para una preparación en forma de combinación, se elige la formulación que comprende una matriz de liberación que tiene el carácter de una matriz de difusión prácticamente no hinchable en agua y no hinchable en tampón y no erosiva como la que se define en la EP 03/0354 al amparo del PCT.

- 5 **[0098]** Si se usan oxicodona y naloxona para una preparación en forma de combinación, se prefiere especialmente una formulación que comprenda etilcelulosa o Surelease® E-7-7050 como sustancia formadora de matriz, alcohol estearílico como alcohol graso, estearato magnésico como lubricante, lactosa como carga y povidona como adyuvante de granulación.
- 10 **[0099]** Tales preparaciones pueden producirse como todas las formas de aplicación comunes que en principio son adecuadas para formulaciones de retardación y aseguran que los compuestos activos sean liberados de la manera que se ha perfilado anteriormente. Son especialmente adecuadas las tabletas, las tabletas multicapas y las cápsulas. Pueden usarse adicionales formas de aplicación tales como gránulos o polvos, siendo admisibles tan sólo aquellas formas de aplicación que proporcionan una suficiente retardación y un comportamiento en materia de liberación como el que se ha perfilado anteriormente.
- 15 **[0100]** Tales preparaciones farmacéuticas pueden también comprender recubrimientos peliculares. Sin embargo, hay que asegurar que los recubrimientos peliculares no influyen negativamente a las propiedades de liberación de los compuestos activos desde la matriz y a la estabilidad en almacenamiento de los compuestos activos dentro de la matriz. Tales recubrimientos peliculares pueden ser coloreados o bien pueden comprender una dosificación inicial de los compuestos activos, si ello fuese necesario. Los compuestos activos de esta dosificación inicial serán liberados inmediatamente, con lo cual es alcanzado muy rápidamente el nivel en plasma sanguíneo terapéuticamente eficaz.
- 20 **[0101]** Puede sacarse de la EP 03/03541 al amparo del PCT una descripción detallada de la preparación de estas preparaciones en forma de combinación de oxicodona/naloxona.
- 25 **El procedimiento para preparar perlas de matriz**
- [0102]** Las formas posológicas de liberación controlada según la presente invención pueden también prepararse como formulaciones realizadas en forma de perlas de matriz. Las perlas de matriz incluyen a un agente esferonizante y al opioide que es al menos uno.
- 30 **[0103]** El opioide que es al menos uno preferiblemente constituye de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 99% en peso de la perla de matriz. Es preferible que el opioide que es al menos uno sea incluido en una cantidad de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 50% en peso de la perla de matriz.
- 35 **[0104]** Los agentes esferonizantes que pueden ser usados para preparar las formulaciones de perlas de matriz de la presente invención incluyen a todo agente esferonizante conocido en la técnica. Se prefieren los derivados de celulosa, y es especialmente preferida la celulosa microcristalina. Una adecuada celulosa microcristalina es, por ejemplo, el material que se vende como Avicel PH 101 (marca de fábrica de la FMC Corporation). El agente esferonizante es preferiblemente incluido en una cantidad de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 99% de la perla de matriz en peso.
- 40 **[0105]** Además del ingrediente activo y del agente esferonizante, los esferoides pueden también contener un aglutinante. Serán perfectamente conocidos para los expertos en el arte farmacéutico adecuados aglutinantes, tales como polímeros hidrosolubles de baja viscosidad. Sin embargo se prefiere la hidroxi-alkil inferior-celulosa hidrosoluble, tal como la hidroxipropilcelulosa.
- 45 **[0106]** Además del agente esferonizante y del opioide que es al menos uno, las formulaciones de la presente invención realizadas en forma de perlas de matriz pueden incluir un material de liberación controlada tal como los que se han descrito aquí anteriormente. Los materiales de liberación controlada que se prefieren para su inclusión en las formulaciones realizadas como perlas de matriz incluyen a los miembros del grupo que consta de polímeros y copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico y etilcelulosa. Cuando esté presente en la formulación, el material de liberación controlada será incluido en cantidades de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 80% de la perla de matriz, en peso. El material de liberación controlada es preferiblemente incluido en la formulación realizada en forma de perlas de matriz en una cantidad eficaz para proporcionar una liberación controlada del opioide que es al menos uno desde la perla.
- 50 **[0107]** Pueden incluirse en las formulaciones realizadas en forma de perlas de matriz adyuvantes de procesamiento farmacéutico tales como aglutinantes y diluyentes. Las cantidades de estos agentes que se incluyan en las formulaciones variarán con el efecto que se desee que presente la formulación.
- 55 **[0108]** Las perlas de matriz pueden ser recubiertas con un recubrimiento de liberación controlada que incluya a un material de liberación controlada tal como los que se han descrito aquí anteriormente. El recubrimiento de liberación controlada puede ser aplicado en una cantidad que permita lograr una ganancia de peso de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 30%. La cantidad de recubrimiento de liberación controlada a aplicar variará según una variedad de factores, como p. ej. la composición de las perlas de matriz.
- 60

5 **[0109]** Las perlas de matriz se preparan generalmente granulando el agente esferonizante junto con el agente, p. ej. por el procedimiento de granulación en húmedo. El granulado es entonces esferonizado para así producir las perlas de matriz. Las perlas de matriz son luego opcionalmente recubiertas con el recubrimiento de liberación controlada por métodos tales como los que se han descrito aquí anteriormente.

10 **[0110]** Otro método para preparar perlas de matriz es por ejemplo el de (a) formar gránulos que comprendan al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble y un opioide, (b) mezclar los gránulos con contenido de hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆, y (c) opcionalmente comprimir y conformar los gránulos. Preferiblemente, los gránulos se forman granulando en húmedo la combinación de hidroxialquilcelulosa y opioide con agua.

15 **[0111]** En aun otra realización alternativa, el agente esferonizante puede esferonizarse junto con el ingrediente activo para así formar esferoides. Se prefiere la celulosa microcristalina. Una celulosa microcristalina adecuada es por ejemplo el material que se vende como Avicel PH 101 (marca de fábrica de la FMC Corporation). En tales realizaciones, además del ingrediente activo y del agente esferonizante los esferoides pueden también contener un aglutinante. Serán perfectamente conocidos para los expertos en el arte farmacéutico aglutinantes adecuados, tales como polímeros hidrosolubles de baja viscosidad. Se prefiere sin embargo la hidroxi-alquil inferior-celulosa hidrosoluble, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o bien como alternativa), los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, y en especial un polímero acrílico, un copolímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En tales realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluirá a un material insoluble en agua tal como (a) una cera, ya sea en solitario en bien en mezcla con un alcohol graso, o (b) goma laca o ceína.

25 **[0112]** En una realización especialmente preferida, la forma posológica oral comprende un número eficaz de esferoides de liberación controlada contenidos en una cápsula de gelatina.

30 **[0113]** En otra realización preferida de la presente invención, la forma posológica de liberación controlada comprende esferoides que contienen el ingrediente activo y están recubiertos con un recubrimiento de liberación controlada que incluye a un material de liberación controlada. El vocablo "esferoide" es conocido en el arte farmacéutico y significa p. ej. un gránulo esférico que tiene un diámetro de entre 0,1 mm y 2,5 mm, o de entre 0,5 mm y 2 mm. El diámetro puede ser mayor o menor que los indicados anteriormente.

35 **[0114]** Los esferoides son preferiblemente recubiertos con una película de un material de liberación controlada que permite la liberación del opioide a una velocidad controlada en un medio acuoso. La capa de recubrimiento pelicular se elige para alcanzar, en combinación con las otras propiedades que se han indicado, las deseadas velocidades de liberación in vitro. Las formulaciones de recubrimiento de liberación controlada de la presente invención preferiblemente producen una fuerte película continua que es lisa y elegante, es capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, es atóxica e inerte y está exenta de pegajosidad.

40 **Formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida**

45 **[0115]** Las formas posológicas orales de la presente invención pueden opcionalmente ser recubiertas con uno o varios recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, los recubrimientos se prevén para permitir ya sea una liberación dependiente del pH o bien una liberación independiente del pH, p. ej. al verse expuestos al fluido gastrointestinal. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr una liberación óptima independientemente de las variaciones del pH en el fluido ambiental, p. ej. en el tracto gastrointestinal, para evitar que la dosis sea liberada de golpe. Otras realizaciones preferidas incluyen un recubrimiento dependiente del pH que libera al antagonista opioide que es al menos uno en las zonas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), como p. ej. el estómago o el intestino delgado. Es también posible hacer composiciones que liberen una parte de la dosis en una deseada zona del tracto gastrointestinal, como p. ej. el estómago, y que liberen el resto de la dosis en otra zona del tracto gastrointestinal, como p. ej. el intestino delgado.

55 **[0116]** Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH pueden también impartir un efecto de repetición de la acción en virtud del cual la droga no protegida está aplicada como recubrimiento sobre una capa de recubrimiento entérico y es liberada en el estómago, mientras que el resto, al estar protegido por el recubrimiento entérico, es liberado más abajo en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes del pH y pueden ser usados según la presente invención incluyen a un material de liberación controlada tal como p. ej. goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico y ceína.

60 **[0117]** En otra realización preferida, la presente invención es relativa a una forma posológica sólida y estabilizada de liberación controlada que comprende al opioide recubierto con un material hidrofóbico de liberación controlada seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de (I) una alquilcelulosa, (II) un polímero acrílico, o (III) mezclas de los mismos. El recubrimiento puede ser aplicado en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa.

5 **[0118]** En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento de liberación controlada se hace a base de una dispersión acuosa del material hidrofóbico de liberación controlada. El sustrato recubierto que contiene al opioide (como p. ej. un núcleo de tableta o perlas o esferoides farmacéuticos inertes) es entonces sometido a curado hasta que se alcanza un punto final en el cual el sustrato proporciona una disolución estable. El punto final de curado puede determinarse comparando el perfil (la curva) de disolución de la forma posológica inmediatamente después del curado con el perfil (la curva) de disolución de la forma posológica tras su exposición a unas condiciones de almacenamiento acelerado de p. ej. al menos un mes a una temperatura de 40°C y una humedad relativa del 75%. Estas formulaciones están descritas en detalle en las Patentes U.S. Núms 5.273.760 y 5.286.493. Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación controlada que pueden usarse según la presente invención incluyen a las Patentes U.S. Núms. 5.324.351, 10 5.356.467 y 5.472.712 de la Cesionaria.

15 **[0119]** En realizaciones preferidas, los recubrimientos de liberación controlada incluyen un plastificante tal como los que se describen a continuación.

20 **[0120]** En ciertas realizaciones, es necesario recubrir el sustrato que comprende al opioide con una cantidad de la dispersión acuosa de p. ej. alquilcelulosa o polímero acrílico suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 50%, y p. ej. de aproximadamente un 2 a aproximadamente un 25%, a fin de obtener una formulación de liberación controlada. La capa de recubrimiento puede ser menor o mayor en dependencia de las propiedades físicas del agente terapéuticamente activo y de la deseada velocidad de liberación, de la inclusión de un plastificante en las dispersiones acuosas y de la manera de incorporarlo, por ejemplo.

Polímeros de alquilcelulosa

25 **[0121]** Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo a las alquilcelulosas, son materiales de liberación controlada que son perfectamente adecuados para recubrir los sustratos, como p. ej. las perlas y las tabletas según la invención. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, si bien el experto en la materia apreciará que otros polímeros de celulosa son también adecuados para ser usados como recubrimiento y/o como parte de un recubrimiento hidrofóbico según la invención.

30 **[0122]** Una dispersión acuosa de etilcelulosa que está disponible comercialmente es el producto llamado Aquacoat® (de la FMC Corp., Philadelphia, Pennsylvania, EE.UU.). El Aquacoat® se prepara disolviendo la etilcelulosa en un solvente orgánico inmiscible con agua y luego emulsionándola en agua en presencia de un agente surfactante y de un estabilizador. Tras homogeneización para generar gutículas submicrométricas, el solvente orgánico es evaporado bajo vacío para así formar un pseudolátex. El plastificante no es incorporado al pseudolátex durante la fase de fabricación. Así, antes de usarlo como recubrimiento, es necesario mezclar íntimamente el Aquacoat® con un plastificante adecuado antes del uso.

35 **[0123]** Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está disponible comercialmente como Surelease® (de la Colorcon, Inc., West Point, Pennsylvania, EE.UU.). Este producto se prepara incorporando plastificante a la dispersión durante el proceso de fabricación. Se prepara en forma de una mezcla homogénea un caldo de un polímero, un plastificante (sebacato de dibutilo) y un estabilizador (ácido oleico), siendo dicho caldo luego diluido con una solución alcalina para así obtener una dispersión acuosa que puede ser aplicada directamente a los sustratos.

Polímeros acrílicos

45 **[0124]** En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material de liberación controlada del que consta el recubrimiento de liberación controlada es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable que incluye a los miembros del grupo que consta de copolímeros de ácido acrílico y 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.

50 **[0125]** En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico consta de uno o varios copolímeros de amoniometacrilato. Los copolímeros de aminometacrilato son perfectamente conocidos en la técnica y están descritos como copolímeros plenamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

55 **[0126]** A fin de obtener un deseable perfil de disolución, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de amoniometacrilato que tengan distintas propiedades físicas, tales como distintas relaciones molares de los grupos amonio cuaternario a los ésteres (met)acrílicos neutros.

60 **[0127]** Ciertos polímeros del tipo de los de éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que pueden ser usados según la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros

que se sintetizan a partir de copolímero de ácido dietilaminoetilmetacrílico o de metacrilatos poliméricos y que están disponibles comercialmente como Eudragit® de la Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos distintos de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit E es un ejemplo de 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 que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, si bien las formas posológicas recubiertas con Eudragit RL y RS son independientes del pH.

[0128] En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica que son suministradas comercialmente por Rohm Pharma bajo los nombres comerciales de 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 cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio 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 de aproximadamente 150.000. 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 fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos hechos a base de las mismas son hinchables y permeables en las soluciones acuosas y los fluidos digestivos.

[0129] Las dispersiones de Eudragit® RL/RS de la presente invención pueden hacerse mezclando ambos productos juntamente en cualquier relación deseada a fin de obtener finalmente una formulación de liberación controlada que tenga un deseable perfil de disolución. Pueden obtenerse deseables formulaciones de liberación controlada por ejemplo por medio de un recubrimiento retardante hecho a base de un 100% de Eudragit® RL, de un 50% de Eudragit® RL y un 50% de Eudragit® RS, y de un 10% de Eudragit® RL y un 90% de Eudragit® RS. Como es natural, un experto en la materia será consciente de que pueden también usarse otros polímeros acrílicos tales como el Eudragit® L, por ejemplo.

Plastificantes

[0130] En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrofóbico de liberación controlada, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrofóbico mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación controlada. Por ejemplo, debido al hecho de que la etilcelulosa tiene una relativamente alta temperatura de transición vítrea y no forma películas flexibles bajo condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante a un recubrimiento de liberación controlada que contenga un recubrimiento de etilcelulosa antes de usarlo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante que se incluye en una solución de recubrimiento está basada en la concentración del agente pelculígeno, siendo p. ej. en la mayoría de los casos de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 50 por ciento en peso del agente pelculígeno. Sin embargo, la concentración del plastificante puede determinarse correctamente tan sólo tras cuidadosa experimentación con la solución de recubrimiento y el método de aplicación que se usen en particular.

[0131] Los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen a plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, si bien es posible que puedan usarse otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres ftalato y aceite de ricino). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0132] Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen a 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 acrecentar la elasticidad de las películas hechas a base de recubrimientos pelculares acrílicos tales como las soluciones de las lacas Eudragit® RL/RS incluyen a los miembros del grupo que consta de polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0133] Se ha descubierto además que la adición de una pequeña cantidad de talco al recubrimiento de liberación controlada reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesamiento y actúa como agente pulidor.

Preparación de las formulaciones realizadas en forma de perlas recubiertas

[0134] Cuando se usa una dispersión acuosa de material hidrofóbico para recubrir sustratos tales como p. ej. perlas farmacéuticas inertes tales como perlas nu pariel de 18/20, una pluralidad de las perlas sólidas estabilizadas de liberación controlada resultantes puede ser a continuación de ello puesta en una cápsula de gelatina en una cantidad

suficiente para proporcionar una eficaz dosis de liberación controlada al ser dicha cápsula ingerida y al entrar la misma en contacto con un fluido ambiental, como p. ej. fluido gástrico o medios de disolución.

[0135] Las formulaciones de la presente invención realizadas en forma de perlas estabilizadas de liberación controlada liberan lentamente al antagonista opiode, p. ej. al ser ingeridas y expuestas a los fluidos gástricos, y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación controlada de las formulaciones de la invención puede ser alterado por ejemplo variando la cantidad de recubrimiento con la dispersión acuosa de material hidrofóbico de liberación controlada, alterando la manera de añadir el plastificante a la dispersión acuosa de material hidrofóbico de liberación controlada, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrofóbico de liberación controlada, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales o alterando el método de fabricación. El perfil de disolución del producto final puede también ser modificado por ejemplo incrementado o reduciendo el espesor del recubrimiento de liberación controlada.

[0136] Los sustratos recubiertos con un agente terapéuticamente activo se preparan p. ej. disolviendo el agente terapéuticamente activo en agua y pulverizando luego la solución sobre un sustrato, como por ejemplo perlas nu pariel de 18/20, usando un inserto Wuster. Opcionalmente se añaden también ingredientes adicionales antes de recubrir las perlas a fin de ayudar a la fijación del opiode a las perlas y/o de colorear la solución. Por ejemplo, un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa con o sin colorante (como p. ej. Opadry®, que es suministrado comercialmente por la Colorcon, Inc.) puede ser añadido a la solución y la solución puede ser mezclada (p. ej. por espacio de aproximadamente 1 hora) antes de aplicarla al sustrato. El sustrato recubierto resultante puede luego ser opcionalmente recubierto con un agente de barrera, para separar el agente terapéuticamente activo del recubrimiento hidrofóbico de liberación controlada.

[0137] Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprenda hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede usarse cualquier agente pelculígeno de los que son conocidos en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no afecte a la velocidad de disolución del producto final.

[0138] Los sustratos pueden ser entonces recubiertos con una dispersión acuosa del material hidrofóbico de liberación controlada. La dispersión acuosa de material hidrofóbico de liberación controlada preferiblemente incluye además una cantidad eficaz de plastificante, como p. ej. citrato de trietilo. Pueden usarse dispersiones acuosas de etilcelulosa prefabricadas tales como los productos llamados Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease®, no es necesario añadir un plastificante por separado. Como alternativa pueden usarse dispersiones acuosas de polímeros acrílicos prefabricadas tales como los productos llamados Eudragit®.

[0139] Además del agente pelculígeno, del plastificante y del sistema solvente (es decir, del agua), las soluciones de recubrimiento de la presente invención preferiblemente contienen un colorante para proporcionar elegancia y distinción de producto. El color puede ser añadido a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar de la dispersión acuosa de material hidrofóbico o además de la misma. Por ejemplo, el color puede ser añadido al Aquacoat® mediante el uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, escamas de aluminio molidas y opacificantes tales como dióxido de titanio, añadiendo el color con cizallamiento a una solución de polímero hidrosoluble y luego usando bajo cizallamiento para el Aquacoat® plastificado. Como alternativa puede usarse cualquier método adecuado para impartir color a las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes que son adecuados para impartir color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen a los miembros del grupo que consta de dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos puede sin embargo incrementar el efecto de retardo del recubrimiento.

[0140] La dispersión acuosa plastificada de material hidrofóbico de liberación controlada puede ser aplicada al sustrato que comprende al agente terapéuticamente activo mediante pulverización usando cualquier equipo de pulverización adecuado de los que son conocidos en la técnica. En un método preferido se usa un sistema de lecho fluidizado de Wurster en el cual un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidiza el material del núcleo y efectúa un secado mientras es aplicado por pulverización el recubrimiento de polímero acrílico. Se aplica preferiblemente una cantidad de la dispersión acuosa de material hidrofóbico suficiente para obtener una predeterminada liberación controlada de dicho agente terapéuticamente activo cuando dicho sustrato recubierto es expuesto a soluciones acuosas, como p. ej. fluido gástrico, teniendo en cuenta las características físicas del agente terapéuticamente activo y la manera de incorporación del plastificante. Tras el recubrimiento con el material hidrofóbico de liberación controlada, se aplica opcionalmente a las perlas una adicional capa de recubrimiento de un agente pelculígeno tal como el Opadry®. En caso de serlo, esta capa de recubrimiento se prevé a fin de reducir considerablemente la aglomeración de las perlas.

[0141] La liberación del agente terapéuticamente activo desde la formulación de liberación controlada de la presente invención puede ser adicionalmente influenciada, es decir que puede ser ajustada a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o varios agentes modificadores de la liberación, o bien previendo uno o varios pasajes a través del recubrimiento. La relación de material hidrofóbico de liberación controlada a material hidrosoluble viene determinada por, entre otros factores, la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

5 **[0142]** Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluyen a materiales que pueden ser disociados del recubrimiento por disolución, extracción o lixiviación en el ambiente de uso. Los formadores de poros pueden comprender a uno o varios materiales hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

[0143] Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir a agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

10 **[0144]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir a materiales que sean útiles para hacer láminas microporosas en el ambiente de uso, tales como policarbonatos que consten de poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales sean recurrentes grupos carbonato en la cadena del polímero.

15 **[0145]** El agente modificador de la liberación puede también comprender a un polímero semipermeable. En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualesquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

20 **[0146]** Los recubrimientos de liberación controlada de la presente invención pueden también incluir unos medios de salida que comprendan al menos un pasaje u orificio. El pasaje puede formarse por métodos tales como los que se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.889, 4.063.064 y 4.088.864. El pasaje puede tener cualquier forma, tal como una forma redonda, triangular, cuadrada, elíptica o irregular.

25 **[0147]** Otro método para producir formulaciones realizadas en forma de perlas de liberación controlada y adecuadas para una administración aproximadamente cada 24 horas es el de la estratificación de polvo. La Patente U.S. Nº 5.411.745 enseña la preparación de formulaciones de morfina para 24 horas que se preparan por medio de técnicas de estratificación de polvo utilizando un adyuvante de procesamiento que consta esencialmente de lactosa hidratada impalpable. Las perlas cubiertas con capas de polvo se preparan aplicando por pulverización una solución acuosa de aglutinante a perlas inertes para así prever una superficie pegajosa, y aplicando a continuación por pulverización un polvo que es una mezcla homogénea de sulfato de morfina y lactosa hidratada impalpable a las perlas pegajosas. Las perlas son luego secadas y recubiertas con un material hidrofóbico tal como los que aquí se han descrito anteriormente, para así obtener la deseada liberación de droga al ser la formulación final expuesta a fluidos ambientales. Una apropiada cantidad de las perlas de liberación controlada es entonces p. ej. encapsulada para así obtener una forma posológica final que proporciona eficaces concentraciones de morfina en plasma por espacio de aproximadamente 24 horas.

Forma posológica osmótica de liberación controlada

40 **[0148]** Las formas posológicas de liberación sostenida según la presente invención pueden también prepararse en forma de formulaciones posológicas osmóticas. Las formas posológicas osmóticas preferiblemente incluyen un núcleo bicapa que comprende una capa de droga y una capa de aporte o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared que es semipermeable y opcionalmente tiene dispuesto en la misma al menos un pasaje.

45 **[0149]** En el sentido en el que se la utiliza a efectos de esta invención, la expresión "pasaje" incluye a una abertura, un orificio, un taladro, un poro o un elemento poroso a través del cual el opioide que es al menos uno puede ser bombeado o puede difundirse o migrar a través de una fibra, un tubo capilar, un revestimiento poroso, un inserto poroso, un elemento microporoso o una composición porosa. El pasaje puede también incluir a un compuesto que se erosione o se disocie de la pared por lixiviación en el ambiente fluido de uso para así producir al menos un pasaje. Los compuestos representativos para formar un pasaje incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionable en la pared, un filamento gelatinoso, un poli(alcohol vinílico) eliminable con agua, compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos eliminables por fluidos y formadores de poros. Puede formarse un pasaje disociando de la pared por lixiviación un compuesto tal como sorbitol, sucrosa, lactosa, maltosa o fructosa, para así formar un pasaje-poro dimensional de liberación sostenida. El pasaje puede tener cualquier forma, tal como una forma redonda, triangular, cuadrada y elíptica, para ayudar a la liberación dosificada y sostenida del opioide que es al menos uno desde la forma posológica. La forma posológica puede fabricarse con uno o varios pasajes mutuamente distanciados en una o varias superficies de la forma posológica. Se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864 un pasaje y un equipo para formar un pasaje. Se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 4.200.098 y 4.285.987 pasajes de dimensiones adecuadas para la liberación sostenida que están dimensionados, conformados y adaptados como un poro de liberación que se forma mediante lixiviación acuosa para así producir un poro de liberación con una velocidad de liberación sostenida.

60 **[0150]** En ciertas realizaciones, el núcleo bicapa comprende una capa de droga con el opioide y una capa de desplazamiento o empuje. En ciertas realizaciones la capa de droga puede también comprender al menos a un hidrogel polímero. El hidrogel polímero puede tener un peso molecular medio de entre aproximadamente 500 y

aproximadamente 6.000.000. Los ejemplos de hidrogeles polímeros incluyen a los miembros del grupo que consta de un polímero de maltodextrina que tiene la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n es un número de 3 a 7.500, y el polímero de maltodextrina tiene un peso molecular medio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alquileo) representado p. ej. por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno) que tiene un peso molecular medio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente presentado por un poli(óxido de etileno) de un peso molecular medio en peso que es al menos uno de los pesos moleculares medios en peso de 100.000, 200.000, 300.000 o 400.000; una carboxialquilcelulosa alcalina, en donde el álcali es sodio o potasio y el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo, de un peso molecular medio en peso de 10.000 a 175.000; y un copolímero de ácido etilenacrílico, incluyendo al ácido metacrílico y al ácido etacrílico, de un peso molecular medio en número de 10.000 a 500.000.

[0151] En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de aporte o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de un óxido de polialquileo y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquileo posee un peso molecular medio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido de polialquileo puede ser un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polimetileno, con un peso molecular medio de 5.000.000, óxido de polietileno con un peso molecular medio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado con un peso molecular medio de 1.000.000, y óxido de polipropileno con un peso molecular medio de 1.200.000. La típica carboxialquilcelulosa del osmopolímero comprende a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa potásica, carboxietilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa sódica, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros que se usan para la capa de desplazamiento presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros absorben fluido en la forma posológica, con lo cual se hinchan y se expanden como un macrogel osmótico (también conocido como osmogel), con lo cual empujan al opioide fuera de la forma posológica osmótica.

[0152] La capa de empuje puede también incluir uno o varios compuestos osmóticamente eficaces, que son también conocidos como osmagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Dichos compuestos absorben a un fluido ambiental, por ejemplo del tracto gastrointestinal, en la forma posológica, y contribuyen a la cinética de liberación de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente activos comprenden a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmagentes específicos incluyen a los miembros del grupo que consta de cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa.

[0153] La capa de empuje puede opcionalmente incluir a una hidroxipropilalquilcelulosa que tenga un peso molecular medio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa está representada por un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.

[0154] La capa de empuje opcionalmente puede comprender un colorante o tinte atóxico. Los ejemplos de colorantes o tintes incluyen a los miembros del grupo que consta de Colorantes de la Food and Drug Administration (FD&C) tales como el tinte azul N° 1 de la FD&C y el tinte rojo N° 4 de la FD&C, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo.

[0155] La capa de empuje puede también opcionalmente comprender un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 ter-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguayarático, sorbato potásico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, 4-cloro-2,6-diterbutilfenol, α -tocoferol y propilgalato.

[0156] En ciertas realizaciones alternativas, la forma posológica comprende un núcleo homogéneo que comprende al opioide, a un polímero farmacéuticamente aceptable (como p. ej. óxido de polietileno), opcionalmente a un desintegrante (como p. ej. polivinilpirrolidona) y opcionalmente a un acrecentador de la absorción (como p. ej. un ácido graso, un agente superficial activo, un agente quelante o una sal biliar). El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene un pasaje (como se ha definido anteriormente) para la liberación del opioide.

[0157] En ciertas realizaciones, la pared semipermeable comprende a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éter de éster de celulosa. Los polímeros de pared representativos comprenden a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de acrilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquenilatos de mono-, di- y tricelulosa, y alquinilatos de mono-, di- y tricelulosa. La poli(celulosa) que se usa para la presente invención tiene un peso molecular medio en número de 20.000 a 7.500.000.

[0158] Adicionales polímeros semipermeables a los efectos de esta invención comprenden a los miembros del grupo que consta de acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato

de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, dietilaminoacetato de acetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable; poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable hecho mediante la coprecipitación de un polianión y policación como se da a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables como los que dan a conocer Loeb y Sourirajan en la Patente U.S. Nº 3.133.132; poliestirenos reticulados semipermeables; poli(estirenosulfonato sódico) reticulado semipermeable; poli(cloruro vinilbenciltrimetilamónico) reticulado semipermeable; y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad a los fluidos de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ ($\text{cm}^2/\text{h} \cdot \text{atm}$) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Otros polímeros que son útiles en la presente invención son conocidos en la técnica en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020; y en el Handbook of Common Polymers, Scott, J.R. y W.J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

[0159] En ciertas realizaciones, preferiblemente la pared semipermeable es atóxica e inerte y mantiene su integridad física y química durante el tiempo de dispensación de la droga. En ciertas realizaciones, la forma posológica comprende un aglutinante. Un ejemplo de un aglutinante incluye a un polímero vinílico terapéuticamente aceptable que tiene un peso molecular medio en viscosidad de 5.000 a 350.000, estando dicho polímero vinílico representado por un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona), también conocida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y copolímeros de poli-n-vinil-pirrolidona con un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo. Otros aglutinantes incluyen por ejemplo a los miembros del grupo que consta de goma de acacia, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio de 9.200 a 250.000.

[0160] En ciertas realizaciones, la forma posológica comprende un lubricante que puede usarse durante la fabricación de la forma posológica para impedir la adherencia a la pared de la matriz o a los frentes de ataque de los punzones. Los ejemplos de lubricantes incluyen a los miembros del grupo que consta de estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio. En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención incluye a una composición terapéutica que comprende de 1 a 640 mg del opioide, de 25 a 500 mg de poli(óxido de alquileño) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000, y de 0 a aproximadamente 7,5 mg de un lubricante.

[0161] En ciertas realizaciones, la invención también aporta un método para administrar al menos un opioide mediante la toma oral de una forma posológica que comprende de 1 a 640 mg de opioide, una pared semipermeable que es permeable al fluido acuoso-biológico e impermeable al pasaje del opioide, cuya pared semipermeable rodea a un espacio interno que comprende a la composición opioide y una composición de empuje, comprendiendo la composición opioide de 1 a 640 mg de opioide, de 25 a 500 mg de un poli(óxido de alquileño) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de una poli(vinilpirrolidona) que tiene un peso molecular medio de 40.000, y de 0 a 7,5 mg de lubricante, comprendiendo dicha composición de empuje de 15 a 250 mg de un poli(óxido de alquileño) de peso molecular medio de 3.000.000 a 7.500.000, de 0 a 75 mg de un osmagente, de 1 a 50 mg de una hidroxialquilcelulosa, de 0 a 10 mg de óxido férrico, de 0 a 10 mg de un lubricante y de 0 a 10 mg de antioxidante; absorbiendo un pasaje fluido a través de la pared semipermeable al interior de la forma posológica, haciendo así que la composición opioide devenga dispensable y que la composición de empuje se expanda y empuje a la composición opioide a través del pasaje, con lo cual por medio de las operaciones combinadas de la forma posológica el opioide es aportado a razón de una dosis terapéuticamente eficaz y a una velocidad controlada a lo largo de un prolongado periodo de tiempo.

[0162] Las formas posológicas de la presente invención pueden opcionalmente ser recubiertas con uno o varios recubrimientos adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización se prevén recubrimientos para permitir una liberación dependiente del pH o independiente del pH p. ej. al ser dichos recubrimientos expuestos al fluido gastrointestinal (GI). Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr una óptima liberación independientemente de las variaciones del pH en el fluido ambiental, p. ej. en el tracto gastrointestinal. Otras realizaciones preferidas incluyen un recubrimiento dependiente del pH que libera al opioide en las deseadas zonas del tracto gastrointestinal, como p. ej. el estómago o el intestino delgado, de forma tal que se obtiene un perfil de absorción que es capaz de proporcionarle a un paciente al menos aproximadamente doce horas y preferiblemente poco más o menos veinticuatro o más horas de efecto terapéutico. Es también posible hacer composiciones que liberen una parte de la dosis en una zona deseada del tracto gastrointestinal, como p. ej. el estómago, y liberen el resto de la dosis en otra zona del tracto gastrointestinal, como p. ej. el intestino delgado.

[0163] Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH pueden también impartir un efecto de acción repetida, para lo cual se aplica como recubrimiento droga no protegida sobre una capa entérica y dicha droga no protegida es liberada en el estómago, mientras que el resto, estando protegido por el recubrimiento

entérico, es liberado más abajo en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes del pH y pueden ser usados según la presente invención incluyen a un material de liberación sostenida tal como, p. ej., goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de ésteres de ácido metacrílico y ceína.

[0164] En ciertas realizaciones de la presente invención se incluye en la formulación una cantidad eficaz de un opioide en una forma de liberación inmediata. Ello se hace incluyendo en la unidosis una cantidad eficaz de opioide de liberación inmediata. En tales realizaciones, puede aplicarse como recubrimiento a la tableta de la presente invención una cantidad eficaz del opioide en una forma de liberación inmediata. Por ejemplo, donde la liberación prolongada del opioide desde la formulación es debida a un recubrimiento de liberación sostenida, la capa de liberación inmediata sería aplicada como recubrimiento sobre el recubrimiento de liberación sostenida. Por otro lado, la capa de liberación inmediata puede ser aplicada como recubrimiento sobre la superficie de tabletas en las que el opioide esté incorporado en una matriz de liberación sostenida. Un experto en la materia reconocería aun otras maneras alternativas de incorporar la parte opioide de liberación inmediata a la formulación. Se considera que tales alternativas quedan abarcadas por las reivindicaciones acompañantes.

[0165] Los ejemplos siguientes ilustran algunas preparaciones preferidas.

Ejemplo 1 - Producción de tabletas con distintas cantidades de oxicodona/naloxona en una matriz de difusión no hinchable mediante granulación por pulverización:

[0166] Se usaron para la producción de tabletas de oxicodona/naloxona según la invención las siguientes cantidades de los componentes que se enumeran.

Preparación (designación)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5	Oxy/Nal-10
oxicodona HCl	20,0 mg	20,0 mg	20,0 mg
naloxona HCl	-	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

[0167] La mezcla de polímeros Surelease® E-7-7050 que se usó tenía la composición siguiente.

Surelease®
 Etilcelulosa 30 cps
 Sebacato de dibutilo
 Hidróxido amónico
 Ácido oleico
 Dióxido de silicio
 Agua

[0168] Para la producción de tabletas se mezclaron en una mezcladora de tambor giratorio (Bohle) oxicodona HCl, naloxona HCl, Povidona 30 y Lactosa Flow Lac 100, y dicha mezcla fue a continuación granulada por pulverización con Surelease® E-7-7050 en un dispositivo de granulación en lecho fluidizado (GPCG3). El material fue tamizado a través de un tamiz Comill de 1,4 mm. Fue realizado un adicional paso de granulación con alcohol graso fundido en una mezcladora (Collette) de alto cizallamiento. Todos los núcleos de tableta producidos por este método tenían un peso de 123 mg, sobre la base de la sustancia seca.

Ejemplo 2 - Producción de tabletas con oxicodona y naloxona en una matriz de difusión no hinchable por extrusión:

[0169] Se usaron para la producción de las tabletas de oxicodona/naloxona según la invención las siguientes cantidades de los componentes que se enumeran.

Preparación (designación)	Oxy/Nal-Extr
oxicodona HCl	20 mg
naloxona HCl	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

[0170] Se mezclaron en una mezcladora (Bohle) de tambor giratorio las cantidades de oxicodona HCl, naloxona HCl, etilcelulosa 45 cps, Povidona 30, alcohol estearílico y Lactosa Flow Lac 100 que se indican en la lista. Esta mezcla fue a continuación extrusionada con una extrusionadora de doble husillo en contrarrotación del tipo Micro 18 GGL (de la Leistritz AG, de Núremberg, Alemania). La temperatura de la zona de calentamiento 1 era de 25°C, la de la zona de calentamiento 2 era de 50°C, la de las zonas de calentamiento 3 a 5 era de 60°C, la de las zonas de calentamiento 6 a 8 era de 55°C, la de la zona de calentamiento 9 era de 60°C, y la de la zona de calentamiento 10 era de 65°C. La velocidad de rotación de los husillos era de 150 revoluciones por minuto (rpm), la temperatura de la masa fundida resultante era de 87°C, el caudal de alimentación era de 1,5 kg/h, y el diámetro de la abertura de la boquilla era de 3 mm. El material extrusionado fue tamizado con un tamiz Frewitt de 0,68 x 1,00 mm. El extrusionado molido fue luego mezclado con talco y estearato de magnesio que habían sido añadidos a través de un tamiz manual de 1 mm, y fue a continuación prensado en forma de tabletas.

[0171] En comparación con las tabletas de oxicodona/naloxona que también tienen la matriz de difusión no hinchable basada en Surelease® y producida por granulación por pulverización (véase el Ejemplo 1), las preparaciones extrusionadas comprenden menos componentes.

Ejemplo 3 - Perfil de liberación de las tabletas de oxicodona/naloxona del Ejemplo 1:

[0172] La liberación de los compuestos activos fue medida a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas, aplicando el Método de la Cesta según la USP (USP = Farmacopea Estadounidense) a un pH de 1,2 usando HPLC (HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución). Fueron sometidas a ensayo tabletas Ox/Nal-0, Ox/Nal-5 y Ox/Nal-10.

[0173] Se aprecia por la tabla que en el caso de una matriz de difusión no hinchable hecha a base de Surelease® permanecen iguales (invariantes) las velocidades de liberación de distintas cantidades de oxicodona, independientemente de la cantidad de naloxona. Correspondientemente, para distintas cantidades de oxicodona se observan para la naloxona unos perfiles de liberación invariantes.

Tiempo (min.)	Oxy/Nal-0	Oxy/Nal-5-O	Oxy/Nal-5-N	Oxy/Nal-10-O	Oxy/Nal-10-N
	Oxy	Oxy	Nal	Oxy	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

[0174] Los valores de liberación se refieren a la oxicodona o a la naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. El valor medio para la liberación de naloxona p. ej. a los 420 min. es del 92,7%. La desviación máxima a los 420 min. es del 1%. Las abreviaturas Oxy y Nal corresponden a la oxicodona y a la naloxona e indican el compuesto activo que se ha medido.

Ejemplo 4 - Perfil de liberación de las tabletas de oxicodona/naloxona del Ejemplo 2 a distintos valores pH:

[0175] La liberación de los compuestos activos desde las tabletas fue medida a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas a pH 1,2 o a lo largo de un periodo de tiempo de 1 hora a un pH de 1,2 y a continuación de ello a lo largo de un periodo de tiempo de 11 horas a un pH de 6,5. Las velocidades de liberación fueron determinadas por el método de la cesta según la USP usando HPLC.

[0176] Fueron medidas las siguientes velocidades de liberación a lo largo de un periodo de tiempo de 12 horas a un pH de 1,2:

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

[0177] Fueron medidas las siguientes velocidades de liberación a lo largo de un periodo de tiempo de 1 hora a un pH de 1,2 y a lo largo de un periodo de tiempo de 11 horas a un pH de 6,5:

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

[0178] Las velocidades de liberación se refieren a la oxycodona y a la naloxona (línea 2) y se dan como porcentajes. Las abreviaturas Oxy y Nal corresponden a la oxycodona y a la naloxona e indican el compuesto activo medido.

5 [0179] En la EP 03/03541 al amparo del PCT se dan a conocer adicionales ejemplos adecuados con una combinación de oxycodona como agonista y naloxona como antagonista.

Ejemplos 5 y 6 - Formulaciones de Oxycodona de Liberación Controlada, tabletas de 10 y 20 mg

10 [0180] Se combinan Eudragit® RS 30D y Triacetina pasándolos a través de un tamiz del tamaño 60, y se mezclan con bajo cizallamiento por espacio de 5 minutos aproximadamente o hasta que se observa una dispersión uniforme.

15 [0181] A continuación se ponen en una cubeta de granulador de lecho fluidizado/secador (FBD) adecuadas cantidades de oxycodona HCl, lactosa y povidona, y la suspensión es aplicada por pulverización al polvo en el lecho fluidizado. Tras la pulverización se pasa la granulación a través de un tamiz del N° 12 de ser necesario para reducir los terrones. La granulación seca se pone en una mezcladora.

20 [0182] En el entretanto se funde a una temperatura de aproximadamente 70°C la necesaria cantidad de alcohol estearílico. El alcohol estearílico fundido es incorporado a la granulación mientras se efectúa la mezcla. La granulación encerada es transferida a un secador o bandeja/granulador de lecho fluidizado y se deja enfriar a temperatura ambiente o a una temperatura inferior a la misma. La granulación enfriada es luego pasada a través de un tamiz del N° 12. La granulación encerada se pone a continuación en un mezclador/máquina mezcladora y se lubrica con las necesarias cantidades de talco y estearato de magnesio por espacio de aproximadamente 3 minutos, y en una adecuada máquina de hacer tabletas se comprime luego el granulado en forma de tabletas de 125 mg.

25 [0183] Se expone en la tabla siguiente la fórmula para las tabletas del Ejemplo 5 (tableta de 10 mg):

<u>Componente</u>	<u>mg/tableta</u>	<u>% (en peso)</u>
Oxycodona Clorhidrato	10,0	8,0
Lactosa (secada por pulverización)	69,25	55,4
Povidona	5,0	4,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*	8,0
Triacetin®	2,0	1,6
Alcohol Estearílico	25,0	20,0
Talco	2,5	2,0
<u>Estearato de Magnesio</u>	<u>1,25</u>	<u>1,0</u>
Total:	125,0	100,0

*Aproximadamente 33,33 mg de dispersión acuosa de Eudragit® RS 30D son equivalentes a 10 mg de Eudragit® RS 30D en forma de sustancia seca.

[0184] Se expone en la tabla siguiente la fórmula para las tabletas del Ejemplo 6 (tableta de 20 mg):

<u>Componente</u>	<u>mg/tableta</u>
Oxycodona Clorhidrato	20,0
Lactosa (secada por pulverización)	59,25
Povidona	5,0
Eudragit® RS 30D (sólidos)	10,0*
Triacetin®	2,0
Alcohol Estearílico	25,0
Talco	2,5
<u>Estearato de Magnesio</u>	<u>1,25</u>
Total:	125,0

30 [0185] Ejemplo 7 - Las tabletas del Ejemplo 5 son entonces sometidas a ensayo para determinar la disolución mediante el Método de la Cesta según la USP a 37°C y a 100 rpm, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico simulado a un pH de 1,2, pasando a continuación a 900 ml a un pH de 7,5. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

Tiempo (horas)	% de oxycodona disuelto
1	38,0
2	47,5
4	62,0
8	79,8
12	91,1
18	94,9
24	98,7

[0186] Ejemplo 8 - Las tabletas del Ejemplo 6 son entonces sometidas a ensayo para determinar la disolución mediante el Método de la Cesta según la USP a 3°C y a 100 rpm, la primera hora en 700 ml de fluido gástrico simulado a un pH de 1,2, pasando a continuación a 900 ml a un pH de 7,5. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

Tiempo (horas)	% de oxicodona disuelto
1	31
2	44
4	57
8	71
12	79
18	86
24	89

5 **[0187]** Adicionales ejemplos adecuados con oxicodona como agonista y los correspondientes datos in vivo se dan a conocer en la EP 0 576 643, que queda incorporada a la presente por referencia.

[0188] Ejemplo 9 - Se prepararon con la fórmula que se expone en la tabla siguiente cápsulas de liberación sostenida de oxicodona de 160 mg para 24 horas:

Componente	mg/unidad
Oxicodona HCl	160
Ácido Estearílico	80
Alcohol Estearílico	20
Eudragit RSPO	140
Total:	400

10

[0189] La formulación anteriormente indicada fue preparada según el procedimiento siguiente:

1. Pasar las escamas de alcohol estearílico por un molino de impacto.
2. Mezclar la Oxicodona HCl, el ácido estearílico, el alcohol estearílico y el Eudragit RSPO en un adecuado mezclador/máquina mezcladora.
3. Aportar continuamente el material mezclado a una extrusora de doble husillo a elevadas temperaturas y recoger los cordones resultantes sobre un transportador.
4. Dejar que los cordones se enfríen sobre el transportador.
5. Cortar los cordones en forma de pellets de 1 mm usando un pelletizador.
6. Tamizar los pellets para eliminar los finos y los pellets sobredimensionados para así obtener una aceptable gama de tamaños que va de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,4 mm.
7. Introducir los pellets en cápsulas con un peso de llenado de 400 mg/cápsula (efectuar el llenado en cápsulas del tamaño 00).

20

25 **[0190]** Ejemplo 10 - Las tabletas del Ejemplo 9 son entonces sometidas a ensayo para determinar la disolución usando el procedimiento siguiente:

Disolución por UV con medición por fibra óptica usando el aparato 1 según la USP (cesta) a 100 rpm en 900 ml de fluido gástrico simulado (SGF) y en 900 ml de fluido intestinal simulado (SIF) supervisando a 282 nm.

[0191] Se exponen en la Tabla siguiente los parámetros de disolución para la formulación anteriormente indicada:

Tiempo (horas)	% Disuelto en SGF	% Disuelto en SIF
1	32	20
2	47	28
4	66	42
8	86	60
12	93	70
18	95	77
24	95	80

30

Estudios Clínicos

[0192] El Ejemplo 11 es un estudio doble ciego de grupos paralelos aleatorizado multicéntrico y controlado por placebo. El estudio fue llevado a cabo en 7 pacientes masculinos y femeninos enfisematosos con EPOC en el estadio II o III (clasificación ATS) del estereotipo del soplador rosado de 54 a 76 años de edad.

35

[0193] 4 pacientes fueron tratados con Oxygesic® (forma posológica oral de liberación controlada de oxicodona para administración dos veces al día) y 3 pacientes recibieron placebo. Se determinó el efecto de la oxicodona oral de liberación controlada en la tolerancia con respecto a la fatiga fisiológica y a la disnea.

40

[0194] La tolerancia con respecto a la fatiga fisiológica fue clasificada determinando la distancia media recorrida en 6 minutos a los 0, 7 y 42 días del inicio del tratamiento. Los resultados se exponen en la tabla siguiente:

[0195] Distancia media (m) recorrida en 6 minutos:

	Tratamiento	
	Oxygesic (n=4)	Placebo (n=3)
día 0	178,8	238,3
día 7	188,8	215,0
día 42	260,0	225,0
cambio absoluto (m)	+ 80,2	-13,3
cambio relativo (%)	+44,9%	-4,7%

5 **[0196]** La disnea fue clasificada en una escala de -3 a +3 (-3 = ha menguado notablemente, -2 = ha menguado, -1 = ha menguado ligeramente, 0 = sin cambio, +1 = ha mejorado ligeramente, +2 = ha mejorado, +3 = ha mejorado notablemente). Se exponen en la tabla siguiente los resultados del formulario de información médica.

[0197] Clasificación de la disnea a partir del formulario de observación médica:

	Tratamiento	
	Oxygesic (n=4)	Placebo (n=3)
día 4	0,5	-0,3
día 7	1,0	-0,5
primer contacto telefónico	1,7	-0,5
segundo contacto telefónico	1,7	-1,5

10 **[0198]** Está resumida en la Fig. 1 la clasificación de la disnea del diario del paciente sobre una escala de 0 a 10 (de 0 = ausencia de disnea a 10 = la máxima disnea imaginable) a lo largo de un periodo de tratamiento de 14 días.

15 **[0199]** La eficacia global fue clasificada por el paciente y por el investigador como de 2,8 y 2,5, respectivamente, con respecto al tratamiento con Oxygesic®, y como de 5,0 y 3,7, respectivamente, con respecto al tratamiento con placebo sobre una escala de 1 a 7 (1 = muy buena, 7 = muy mala). Fue en general bueno el cumplimiento de la prescripción facultativa por parte del paciente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma posológica opioide oral de liberación controlada que contiene oxicodona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y está destinada a ser usada para tratar la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).
2. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según la reivindicación 1 y proporciona un tratamiento eficaz al ser administrada cada doce horas en estado estacionario.
- 10 3. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según la reivindicación 1 y proporciona un tratamiento eficaz al ser administrada cada 24 horas en estado estacionario.
- 15 4. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según cualquier reivindicación precedente, en donde la forma posológica oral comprende una mezcla de oxicodona y naloxona, en forma de base libre o bien en forma de sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.
- 20 5. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según la reivindicación 4, en donde la forma posológica oral es una preparación farmacéutica estable en almacenamiento y los compuestos activos son liberados de la preparación de manera sostenida, invariante e independiente.
6. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según la reivindicación 4 o 5, en donde la oxicodona está presente en exceso con respecto a la cantidad unidosis de naloxona.
- 25 7. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según las reivindicaciones 4 a 6, en donde la naloxona está presente en una cantidad situada dentro de la gama de cantidades que va desde 1 hasta 50 mg.
8. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según las reivindicaciones 4 a 7, en donde la oxicodona está presente en una cantidad que está situada dentro de la gama de cantidades que va desde 10 hasta 150 mg, y preferiblemente desde 10 hasta 80 mg.
- 30 9. Forma posológica oral que está destinada a ser usada según las reivindicaciones 4 a 8, en donde la oxicodona y la naloxona están presentes en unas relaciones en peso de 25:1 como máximo, preferiblemente de 20:1 como máximo o de 15:1 como máximo, y con especial preferencia de 5:1, 4:1, 3:1, 2:1 o 1:1 como máximo.

35

Fig. 1

